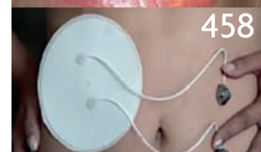
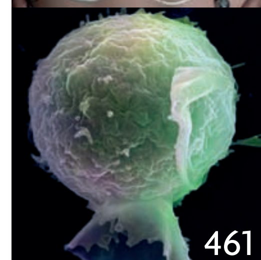
sommaire

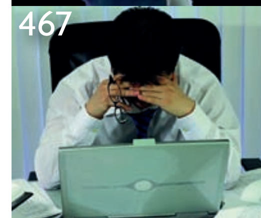
N° 943 - Bimensuel - Juin 2015



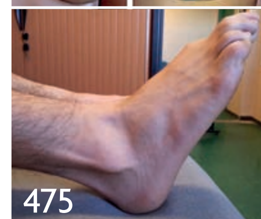












Avec ce numéro sont assemblés deux encarts de librairie :
– Duo Thérapeutique en médecine générale et Données pour exercer ;
– Duo Alcool et médecine générale et Initiation à la recherche.

Photo de couverture : Phanie/SPL

NOTRE ENGAGEMENT ÉDITORIAL

La qualité du contenu scientifique et pédagogique de La Revue du Praticien-Médecine Générale*, dont l'éditeur est le groupe Global Média Santé, est garantie par le respect des valeurs éditoriales suivantes :*

COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE : des experts, membres permanents ou conseillers du comité de rédaction scientifique, proposent des thèmes à traiter (compte tenu des actions prioritaires de santé publique, des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et de l'actualisation nécessaire des connaissances médicales), désignent en fonction de leur compétence reconnue (selon leurs titres et travaux) les auteurs à solliciter et assurent la lecture critique de tous les articles reçus (articles de formation continue ou travaux originaux).
Les propos rapportés dans la rubrique Entretien n'engagent que leurs auteurs.

BIBLIOGRAPHIE : chaque article est accompagné de références bibliographiques appelées dans le texte selon les normes de Vancouver.

LIENS D'INTÉRÊTS : tous les articles sont signés et accompagnés des coordonnées complètes des auteurs. Ces derniers sont systématiquement invités à signaler toute relation contractuelle avec une entreprise du médicament ou spécialisée dans les dispositifs médicaux. La déclaration de liens d'intérêts figure obligatoirement en fin d'article [à défaut, une mention précise l'absence de déclaration].

ENGAGEMENT FMC : les articles de formation médicale continue ou les travaux originaux constituent l'essentiel du fonds éditorial de la revue.

PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL : toute publicité rédactionnelle ou visuelle dans la revue est systématiquement identifiée comme telle par une mention explicite.

Nicolas Henckes

Sociologue, chargé de recherche CNRS au centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale (Cermes3), il s'intéresse aux transformations de la chronicité psychiatrique depuis le dernier tiers du XXe siècle.

Naissance d'une spécialité

Le secteur psychiatrique a été une initiative très précoce de territorialisation du système de soins.

Ce qui est encore plus marquant, c'est qu'il a d'abord été impulsé par les médecins des hôpitaux psychiatriques dans les années 1950, et que l'administration les a suivis en grande partie. Ce groupe très organisé a proposé une vision, peu précise mais très pragmatique, centrée sur la promotion d'alternatives à l'hospitalisation et la continuité des soins sur un territoire. Une sorte de compromis entre ces psychiatres, leurs collègues de ville et hospitalo-universitaires et l'État s'est mise en place autour d'un cadre, la sectorisation, dont les règles étaient assez lâches, donc largement interprétables, mais avec l'idée que les acteurs allaient s'en saisir. Et cela a fonctionné, même si beaucoup d'entre eux ont le sentiment aujourd'hui encore que sa mise en place a été lente. Dès les années 1960, de multiples initiatives locales ont été lancées dans de nombreux départements. Leur réalisation a certes pris du temps, mais pour des raisons très compréhensibles. On ne peut pas du jour au lendemain réorganiser les équipes sur un territoire, bâtir un hôpital de jour, etc., sans compter le problème de disponibilité des locaux, en particulier à Paris.

Sans que le secteur soit remis en cause, son cadre a été renégocié au tournant des années 1970, autour d'une vision davantage centrée sur la rationalisation médico-économique. Mais, là encore, les acteurs locaux étaient laissés assez libres de ce qu'ils voulaient faire et aucune réelle instance institutionnelle n'a été mise en place pour en assurer la coordination. Il s'agissait plus d'un appel aux bonnes volontés, d'où un développement très inégal du secteur dans les différents territoires. Une des raisons majeures en est que la profession avait commencé à croître considérablement, avec des psychiatres ayant des visions très différentes de leur métier.

Les psychiatres ne formaient plus un groupe homogène ?

Leur discipline a toujours eu un problème de définition. Avant-guerre, il y avait des spécialistes des maladies nerveuses et mentales, assez nombreux et aux contours professionnels assez flous. Après-guerre, l'État a institué une certification de neuropsychiatrie, aboutissant à une diminution du nombre des professionnels, répartis en 3 groupes. Un premier, très homogène, était constitué des médecins des hôpitaux psychiatriques, c'est-à-dire des fonctionnaires, dont le syndicat négociait directement avec les pouvoirs publics. Ce sont eux qui ont été les moteurs de la sectorisation. Le deuxième était formé par les psychiatres de ville, pas du tout organisés, sans réelle représentation politique dans les années 1950. Enfin, le troisième – des universitaires, appartenant à l'élite médicale et très peu nombreux – était incontournable dans les discussions avec l'État.

Cette situation a profondément changé dans les années 1960, avec la reconstitution d'un important groupe de psychiatres de ville, plus proches de leurs collègues hospitaliers parce que formés dans les hôpitaux et passés par l'internat de psychiatrie. Leur pratique était très souvent inspirée de la psychanalyse et s'opposait à une vision volontiers biologique, parfois proche de la neurologie, plus répandue à l'université.

Dans les années précédant 1968 a eu lieu un événement majeur, les Journées nationales de la psychiatrie française, organisées par des psychiatres hospitaliers et de ville et quelques universitaires. Ces praticiens ont littéralement inventé une nouvelle discipline qu'ils ont réussi à faire accepter par l'État, obtenant sa séparation d'avec la neurologie. Cette nouvelle psychiatrie était fondée sur un savoir pratique transmis par un internat spécifique, avec un enseignement assuré par des praticiens de secteur et non seulement par des universitaires et une sélection des candidats à la fin de la première année et non avant.

Cela a créé un formidable appel d'air. En 20 ans, de 1970 à 1990, le nombre de psychiatres a été multiplié par 10, faisant de la France un des pays les mieux dotés, transformant aussi profondément la discipline sans que personne ne l'ait anticipé. C'est cette génération qui a porté le secteur. Or elle reste aujourd'hui sans héritiers, car avec la disparition de l'internat de psychiatrie en 1982, mais aussi celle de la formation spécifique des infirmiers en psychiatrie en 1992, les jeunes n'ont, semble-t-il, plus du tout la même vision que leurs aînés. Aujourd'hui, la psychiatrie est beaucoup plus dominée par les neurosciences et la diffusion des thérapies comportementales et des techniques comme la gestion du stress ou l'entraînement aux habiletés sociales, la réhabilitation psychosociale ou la remédiation cognitive. En termes organisationnels, les perspectives s'articulent autour de centres ressources diagnostiques et thérapeutiques, intersectoriels, plus structurés à partir de réseaux que de territoires. Comme ailleurs, la nouvelle génération a


SERGE CANNASSE

d'autres attentes et s'est majoritairement féminisée. De plus, il lui est probablement moins facile d'entreprendre dans un contexte aux ressources financières limitées. Il est impossible de prévoir comment le secteur va évoluer avec ces perspectives...

L'articulation de la psychiatrie avec le médico-social a été difficile.

Avec l'invention du secteur, la psychiatrie s'est pensée comme une discipline médico-sociale, ses équipes pouvant prendre en charge l'ensemble des problèmes des patients. Or en 1975 ont été adoptées la loi sur le handicap et celle créant les institutions sociales et médico-sociales qui ont profondément remis en cause cette vision. Les psychiatres l'ont vécu comme un affront. L'idée qu'un handicap puisse être associé à la maladie mentale leur est devenue impensable. Il ne s'agissait pas que d'enjeux philosophiques, mais aussi financiers, puisque les budgets et les personnels n'étaient pas les mêmes. La situation s'est améliorée avec la loi de 2005, qui a introduit la notion de handicap psychique. Il n'en reste pas moins qu'il existe deux ensembles institutionnels fonctionnant selon des modalités différentes dans des cadres législatifs et réglementaires séparés. De plus, si on a une vraie politique de santé mentale, ça n'est pas le cas pour le médico-social. Conséquence : une disparité de situations locales encore plus grande que pour le secteur psychiatrique, aggravée par le manque de données objectives.

Dans les faits, les malades sont pris en charge dans les deux institutions selon des modalités parfois assez proches. Un logement accompagné ne change pas nécessairement de nature selon qu'il est géré par l'hôpital ou par une association locale à vocation médico-sociale.

Il existe aussi quelques malentendus avec les généralistes...

La psychiatrie de secteur s'est longtemps vécue comme une médecine de soins primaires, de première ligne, non pas comme une spécialité, mais comme une branche de la médecine dont l'autre serait organiciste et à laquelle appartiendrait la médecine générale.

Aujourd'hui, psychiatres et généralistes se plaignent de ne pas travailler correctement ensemble. Les premiers reprochent aux seconds de ne pas leur adresser les patients quand ce serait nécessaire, les seconds apprécieraient d'être écoutés. Les uns comme les autres ont de très bons arguments, mais il s'agit d'un dialogue de sourds, sans doute accentué par la méconnaissance de la psychiatrie par les jeunes généralistes, qui y ont très peu affaire pendant leurs études.

Quelle est l'influence des associations de patients ?

Elles sont beaucoup moins puissantes que dans d'autres pays, notamment aux États-Unis avec les associations de survivants de la psychiatrie. Créé au début des années 1960, le mouvement des familles de patients (représenté par l'Unafam – Union nationale des associations de familles de malades psychiques) a joué un rôle certain dans la création de la loi de 1975 sur le handicap, mais il n'a jamais eu une grande influence politique, bien qu'il ait porté de nombreuses structures médico-sociales locales.

Actuellement, pour la prise en charge des enfants autistes, il y a une forte mobilisation de parents contre la psychanalyse et plutôt en faveur d'une vision comportementaliste. Mais ce conflit reste circonscrit, sans vraiment d'influence sur les autres pathologies. Il ne concerne pas les autistes adultes ayant un syndrome d'Asperger, qui s'organisent eux-mêmes. La Fnapsy (Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie) est quant à elle engagée dans la représentation des intérêts des patients, notamment dans les commissions administratives chargées d'élaborer et de suivre les politiques de santé mentale. Advocacy est l'une des rares associations à avoir une vision de la maladie mentale qui se veut en rupture avec celle de la psychiatrie.

Le phénomène le plus récent est l'apparition d'associations d'usagers centrées autour d'une pathologie (hyperactivité, troubles bipolaires, schizophrénie, etc.) et d'associations locales. Elles sont donc dispersées, et elles mettent davantage l'accent sur les moyens à donner à la recherche. ●

Propos recueillis par Serge Cannasse
journaliste et animateur du site
carnetsdesante.fr

N. Hanckes déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Tremblement essentiel

Retour sur l'article de **Gayané Meliksetyan***, **Danièle Ranoux****, paru dans *La Revue du Praticien-Médecine Générale,* n° 875 de février 2012.
* Service de neurologie, CH Argenteuil, 95107 Argenteuil Cedex. ** Service de neurochirurgie, CHU Dupuytren, 87043 Limoges Cedex.
gayane.meliksetyan-vandendries@ch-argenteuil.fr ; daniele.ranoux@gmail.com

▶ Très fréquent : prévalence entre 0,4 et 3,9 %.
▶ Surtout après 50 ans mais début possible à l'adolescence, voire dans l'enfance.
▶ 50 % des cas : familiaux :
– transmission autosomique dominante ;
– 3 locus identifiés ;
– + variante Ser9Gly sur le gène du récepteur dopaminergique D3 (facteur de risque de TE).
▶ Physiopathologie mal connue.
▶ Évolution lentement progressive.
▶ Considéré comme bénin (absence d'autre atteinte neurologique associée), mais souvent handicapant (boisson, alimentation, écriture, habillage, hygiène).
▶ Entraîne une invalidité professionnelle dans 12 à 25 % des cas.

Diagnostic

▶ À évoquer après avoir éliminé une cause iatrogène (encadré) ou un dysfonctionnement thyroïdien.
▶ **Essentiellement clinique :**
– tremblement surtout postural, mais aussi intentionnel (gêne fonctionnelle) ;
– fréquence de 6-12 Hz (plus élevée que celle du parkinsonien [4 à 6 Hz]) ;
– généralement bilatéral, grossièrement symétrique ;
– touchant surtout les segments distaux des membres supérieurs (tremblement en flexion-extension ou prono-supination du poignet), mais également le chef (tremblement en négation ou en affirmation), la voix, épargnant la mâchoire (menton).
▶ **Éléments évocateurs** (critères diagnostiques secondaires) :
– histoire familiale ;
– excellente réponse à la prise d'alcool (typique et donc à rechercher de manière systématique, mais non spécifique).
▶ **Diagnostics différentiels :**
– tremblement des neuropathies périphériques, en particulier dysglobulinémies ;
– dystonie, prémutation de l'X fragile (rares) ;
– maladie de Parkinson (tableau 1) : en cas de doute => scintigraphie cérébrale (DAT-scan) pour identifier une dénervation dopaminergique ;
– autre syndrome parkinsonien dégénératif.

Causes médicamenteuses de tremblement

Arythmiques
• amiodarone
• mexilétine

Antidépresseurs
• amitriptyline
• lithium
• inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Anti-épileptiques
• acide valproïque

Bronchodilatateurs
• salbutamol

Traitement à visée gastro-entérologique
• métoclopramide
• cimétidine

Chimiothérapie
• tamoxifène • cytarabine
• ifosfamide

Immunosuppresseurs
• tacrolimus
• ciclosporine
• interféron alpha

Autres
• théophylline • caféine

TABLEAU 1 ESSENTIEL OU PARKINSONIEN ?

	Tremblement essentiel	Tremblement parkinsonien
Circonstances de survenue	• Postural, intentionnel	• Repos
Localisation	• Bilatéral, symétrique • Peut toucher le chef, la mandibule, la voix	• Unilatéral ou asymétrique • Peut toucher la mandibule, la langue ou les lèvres • Épargne le chef
Fréquence	• Rapide (de 8 à 12 c/s)	• Lent (de 4 à 6 c/s)
Autres caractéristiques	• Contexte familial • Amélioré par l'alcool • Absence de signes extrapyramidaux	• Sporadique • Amélioré par la L-dopa • Associé à un syndrome akinéto-hypertonique
DAT-scan	• Normal	• Dénervation dopaminergique présynaptique

G. Meliksetyan n'a pas transmis de déclaration de lien d'intérêts.
D. Ranoux déclare avoir été prise en charge lors de congrès par Allergan, Merck, Ipsen.

TABLEAU 2	MÉDICAMENTS DU TE		
Traitements	Doses habituelles	Principaux effets secondaires	Principales contre-indications
1re intention			
Propranolol	60-160 mg/j Forme standard ou LP	Asthénie Lipothymie Bradycardie Impuissance Cauchemars Syndrome de Raynaud	Troubles de la conduction cardiaque Asthme Diabète traité
Primidone	125-750 mg/j	Somnolence +++ Vertiges, nausées, ataxie	Association pilule, AVK, car inducteur enzymatique
2e intention			
Gabapentine	1 200-1 800 mg/j	Sédation	–
Topiramate	50-200 mg/j	Anorexie, perte de poids Difficultés de concentration, confusion, encéphalopathies Acroparesthésies	–

Traitements

▶ **Propranolol et primidone :**

– molécules de référence ayant une AMM en France ;
– efficacité similaire, démontrée par des études contrôlées versus placebo ;
– réduction d'environ 50 % de la composante posturale distale rapide ;
– effet modeste sur la composante proximale.

▶ **Gabapentine et topiramate :**

– efficacité modérée mais significative ;
– utilisés en deuxième intention (hors AMM).

▶ **Effets secondaires fréquents** (somnolence +++, tableau 2).

▶ **Pour améliorer la tolérance :**

– augmenter les doses lentement et progressivement, et rechercher la dose minimale efficace ;
– donner le propranolol au coup par coup, une heure avant un événement stressant, pour éviter les inconvénients d'une prise chronique ;
– prendre la primidone le soir.

▶ **Injections de toxine botulinique :**

– parfois très utiles pour des localisations ne répondant pas ou peu aux médicaments (tremblement de la voix ou du chef) ;
– prescrites par le spécialiste.

▶ Stimulation cérébrale :

– uni- ou bilatérale du noyau ventral intermédiaire médian du thalamus ;
– efficace, mais réservée à des formes sévères pharmacorésistantes en l'absence de comorbidité majeure.

Tumeurs vésicales non infiltrant le muscle

Le traitement, conservateur, impose un suivi prolongé, en raison du risque de récidive et progression.

Par **Adrien Rivière**, service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, université Paris-7 Diderot, 75010 Paris.

L'incidence du carcinome vésical est estimée à 11 965 nouveaux cas par an en France. Pour la grande majorité (75 à 85 %), le diagnostic initial est celui de tumeurs n'infiltrant pas le muscle (TVNIM).[1]

FACTEURS DE RISQUE

Le tabac est en cause le plus souvent (au moins 50 % des patients). Après sevrage, le risque d'apparition d'une tumeur de vessie diminue de 60 % à 25 ans.[2]

L'exposition professionnelle aux amines aromatiques, nitrosamines et hydrocarbures aromatiques polycycliques (industrie textile, du cuir, des colorants ou du pétrole) est impliquée dans 20 à 25 % des cas.[3]

Autres facteurs favorisants : la bilharziose urinaire liée à *Schistosoma haematobium,* l'irritation chronique et les infections vésicales à répétition (sondes vésicales à demeure, sondages prolongés, calculs vésicaux), analgésiques type phénacétine, cyclophosphamide (Endoxan), irradiation pelvienne. Café et alimentation riche en graisse ont été incriminés.

DIAGNOSTIC

L'hématurie macroscopique, volontiers révélatrice, est classiquement terminale, parfois accompagnée de caillots. Elle impose au minimum un ECBU (pour éliminer une infection urinaire), une imagerie rénale et vésicale et une fibroscopie. La prise d'anticoagulants ou d'anti-agrégants peut favoriser le saignement (sans en être la cause) : il faut donc rechercher une étiologie urologique sous-jacente.

Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosités ou brûlures mictionnelles), hors infection urinaire, doivent alerter. Une insuffisance rénale obstructive, une hydronéphrose uni- ou bilatérale associée ou non à des douleurs lombaires ou osseuses évocatrices de localisations secondaires peuvent être inaugurales (stades plus évolués).

L'échographie rénale et vésicale précise la taille des lésions, leur topographie et le retentissement sur le haut appareil. Sa sensibilité varie de 61 à 84 % pour des tumeurs > 5 mm.[1]

Deuxième examen important, la cytologie (ou cytodiagnostic), recherche des cellules atypiques sur un prélèvement d'urine. Sa sensibilité est de l'ordre de 60 % pour le dépistage de lésions de haut grade et de plus de 90 % pour le carcinome *in situ* (CIS) [ne franchissant pas la muqueuse mais de haut grade].

Ce bilan, même si normal, est complété par une cystoscopie : peu invasive, elle est réalisée en ambulatoire sous réserve que l'examen d'urine soit négatif ou qu'un traitement efficace d'une infection soit en cours depuis au moins 48 heures. Elle peut montrer des lésions > 2 mm, leur nombre et leur taille ainsi que l'atteinte ou non des méats urétéraux ou de l'urètre prostatique.

Une résection endoscopique est programmée, autant que possible complète et profonde (emportant du muscle), pour obtenir une stadification anatomopathologique fiable.

Il n'y a pas de limite d'âge pour cette stratégie, d'autant plus si le patient est symptomatique. Une évaluation anesthésique est indispensable. La prise d'aspirine peut parfois être poursuivie mais les anti-agrégants (clopidogrel) et les anticoagulants oraux doivent être relayés.

Il existe un risque minime de perforation vésicale qui impose un sondage vésical prolongé de quelques jours, mais dans de très rares cas une fermeture chirurgicale par cœlioscopie courte est nécessaire. Le risque de déglobulisation est exceptionnel. Pour une petite tumeur chez un patient accompagné et sans comorbidité grave, une prise en charge ambulatoire peut être proposée.

L'examen anatomopathologique confirme la nature tumorale, le grade (bas ou haut), le degré d'infiltration de la paroi vésicale et un éventuel CIS.

En cas d'infiltration du muscle, il n'est cependant pas en mesure de déterminer son importance ni son extension. Un examen clinique approfondi (envahissement loco-régional ?) et un uroscanner sont alors nécessaires, afin d'évaluer le haut appareil puis d'estimer l'extension extravésicale et ganglionnaire.

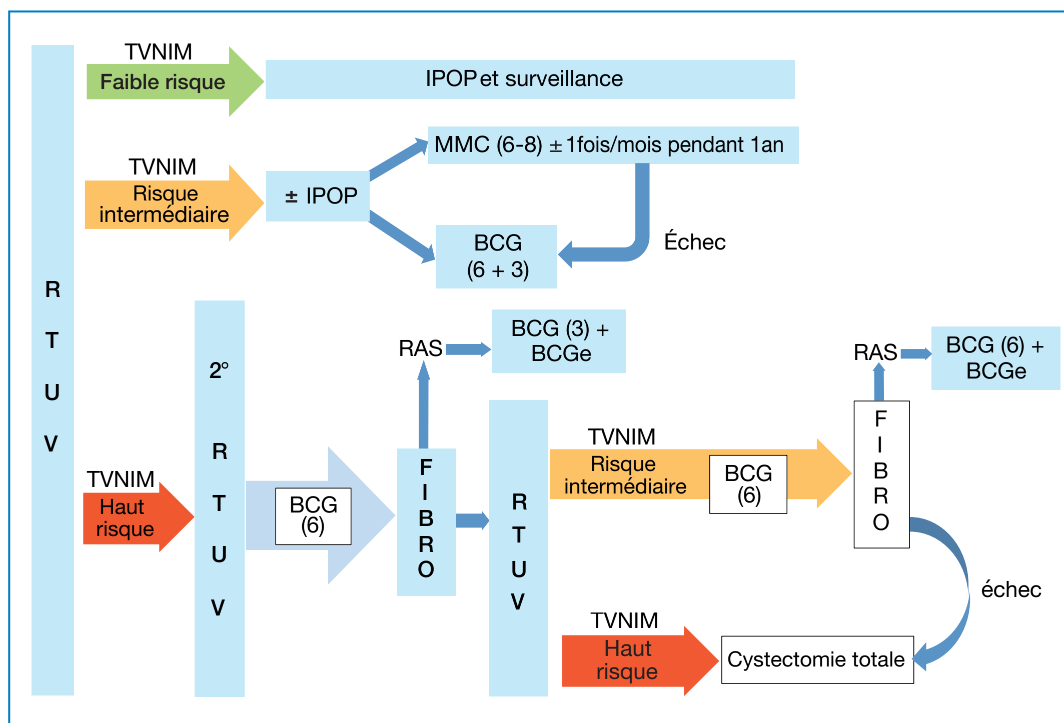


Figure – Schéma thérapeutique de prise en charge des TVNIM, selon les recommandations de l'AFU 2013.
RTVU : résection transurétrale de vessie ; IPOP : instillation postopératoire précoce (MMC) ; BCGe : BCG-thérapie d'entretien ; RAS : rien à signaler.
Délai entre la 1re et la 2e RTUV : 4 à 6 semaines.

PRISE EN CHARGE (figure)

La résection endoscopique a un intérêt thérapeutique (ablation des lésions) et diagnostique. En effet, l'analyse des tumeurs permet de les classer selon leur risque de récidive et/ou de progression vers l'infiltration du muscle, orientant la suite de la prise en charge (surveillance, traitement adjuvant endovésical).
Le traitement par instillations a pour objectif de diminuer le risque de récidive et de progression et donc d'améliorer la survie des patients.
C'est soit une chimiothérapie, notamment la mitomycine C (MMC), soit une immunothérapie, c'est-à-dire des injections de bacille de Calmette-Guérin (BCG-thérapie). Choix et modalités d'administration dépendent du niveau de risque (figure).

Traitement endovésical : modalités

Avant chaque instillation, il faut éliminer une infection urinaire (> 10^4 leucocytes/mL et un germe identifié > 10^3 UFC/mL sur un ECBU de moins de 5 jours), ou une autre contre-indication, notamment une hématurie macroscopique ou un effet indésirable lié à l'instillation précédente.
Afin de diminuer la diurèse et conserver une haute concentration vésicale du produit, il faut limiter l'apport en boissons dans les 6 heures précédentes. L'instillation est réalisée lors d'un sondage vésical rétrograde non traumatique, aller-retour. La MMC doit être préparée dans des conditions très strictes (hotte aspirante...) et neutralisée, après chaque miction, par l'ajout d'eau de Javel diluée dans les toilettes pendant les 6 heures post-instillation.

Rares complications

Le sondage vésical expose au risque d'infection bactérienne (cystite, prostatite, orchi-épididymite et pyélonéphrite, indications à une antibiothérapie), qui est très faible si l'on respecte les conditions d'asepsie et en l'absence de bactériurie significative non traitée. Il existe également un risque théorique de sténose urétrale secondaire au cathétérisme répété.
Des signes d'irritations vésicales peuvent apparaître, notamment pollakiurie, impériosités et brûlures mictionnelles. Elles répondent dans la grande majorité des cas à des médicaments symptomatiques (phloroglucinol, anticholinergiques) associés à une suspension provisoire du traitement.
La BCGite est la complication spécifique de la BCG-thérapie ; ses manifestations peuvent être locales, régionales ou systémiques, mimant parfois une véritable tuberculose.
Le plus souvent, il s'agit d'une cystite résolutive sous traitement symptomatique. Si elle persiste au-delà de 7 jours, on préconise une corticothérapie IV (0,5 à 1 mg/kg) associée à une bithérapie antituberculeuse, jusqu'à disparition des symptômes. En prévention, on peut administrer 200 mg d'ofloxacine, à la 6e et à la 18e heure après la première miction suivant l'instillation.
Effets indésirables régionaux : douleurs pelviennes, prostatite et orchi-épididymite. En l'absence de réponse au traitement symptomatique, le recours à une corticothérapie courte et aux antituberculeux est nécessaire.

Instillations : quels protocoles ?

MMC : 1 instillation hebdomadaire pendant 6 à 8 semaines consécutives, puis traitement mensuel pendant 1 an.

BCG : 1 instillation hebdomadaire durant 6 semaines consécutives (traitement d'induction) et réévaluation à 3 mois par fibroscopie simple ou lors d'une nouvelle résection endoscopique. En l'absence de récidive de haut grade, 3 nouvelles instillations sont proposées (BCG 6 + 3).
Un traitement d'entretien par séries de 3 instillations à 3, 6, 12, 18, 24, 36 mois peut être instauré.

À RETENIR

Toute hématurie macroscopique impose un ECBU, une imagerie réno-vésicale puis une consultation urologique.
Les instillations endovésicales après résection endoscopique sont le traitement de référence.
La surveillance est prolongée et même à vie chez les patients tabagiques.
Les effets indésirables, à gérer de façon adéquate, n'imposent que rarement l'arrêt définitif du traitement.
En l'absence de réponse, une cystectomie totale est envisagée.
La lutte contre le tabagisme est le seul moyen de prévention.

Des signes généraux (fièvre > 38,5 °C, syndrome grippal, asthénie, arthralgies, douleurs musculaires, manifestations allergiques et rash cutané) nécessitent une prise en charge spécifique. En cas de fièvre persistante (> 48 heures), un bilan d'extension doit être réalisé à la recherche d'une atteinte hépatique (transaminases) ou pulmonaire (radiographie de thorax). Une trithérapie antituberculeuse de 6 mois est préconisée.[4]

Surveillance

Elle est adaptée au risque de chaque patient. Dans tous les cas, une fibroscopie doit être réalisée à 3 mois de la résection initiale et on suit le malade à vie en cas d'intoxication tabagique.
Pour les patients à faible risque (encadré), une surveillance annuelle par fibroscopie est proposée pendant 10 ans.
En cas de risque intermédiaire, l'évaluation en fibroscopie est nécessaire à 6 mois, à 1 an, puis tous les ans pendant 15 ans. La cytologie est indispensable. Un uro-TDM doit être prescrit en début de suivi et renouvelé tous les 2 ans en cas de cytologie urinaire évocatrice de lésion de haut grade.
Chez les malades à haut risque, fibroscopie et cytologie urinaire sont à pratiquer tous les 3 mois pendant 1 an, tous les 6 mois durant l'année suivante, puis tous les ans, à vie. Un uro-TDM est fait tous les 2 ans.

EFFICACITÉ DES INSTILLATIONS

Elles sont complémentaires à la résection endoscopique. Comparée à cette dernière, une seule instillation précoce de MMC (IPOP), dans les 24 heures post-résection, baisse de 39 % le risque de récidive ;[5] 6 à 8 instillations de chimiothérapie le diminuent de 44 % à 1 an.[6]
BCG-thérapie d'induction + traitement d'entretien réduisent le risque de récidive et de progression et améliorent la survie chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.[7] Dans ces 2 groupes, les résultats sont meilleurs que ceux de la MMC.[8]
En cas de récidive après MMC, le recours à la BCG-thérapie est recommandé car son efficacité n'est pas diminuée après chimiothérapie endovésicale.[9]
L'échec de la BCG-thérapie est défini par la persistance de lésions de haut grade au cours du traitement (tumeurs réfractaires) ou d'un CIS jusqu'à 6 mois. En raison du haut risque de progression, la cystectomie totale est préconisée.
Dans d'autres cas, une récidive de haut grade peut apparaître après la fin du traitement : si elle se manifeste dans l'année, une cystectomie totale est recommandée, tandis qu'en cas de survenue tardive elle peut être traitée par une nouvelle BCG-thérapie.[10]

Stratification selon le risque

- **Faible risque :** une première tumeur unique, inférieure à 3 cm, de stade Ta, à faible potentiel de malignité ou de bas grade et sans carcinome *in situ* associé.
- **Haut risque :** toute tumeur de haut grade, carcinome *in situ* ou tumeur récidivante ET multifocale ET supérieure à 3 cm ET de stade Ta de bas grade.
- **Risque intermédiaire :** toutes les autres.

Ta : ne franchissant pas la muqueuse.

RÉFÉRENCES

1. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23(Suppl 2):S105-25.
2. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2008;122:155-64.
3. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract 2002;10:311-22.
4. Neuzillet Y, Rouprêt M, Wallerand H, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables sévères survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Prog Urol 2012;22:989-98.
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2186-90.
6. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res 2001;21(1B):765-9.
7. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomized FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol 2009;56:260-5.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964-70.
9. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-56.
10. Lebret T, Neuzillet Y. Indication and timing of cystectomy in high-risk bladder cancer. Curr Opin Urol 2012;22:427-31.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

TABLEAU GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DU BCG

	Selon la durée	Traitement	Durée	Prise en charge	Impact sur la poursuite du traitement
Cystite	< 48 h	Phloroglucinol ou anticholinergiques	Jusqu'à résolution	Externe	Suspension et antibioprophylaxie
	> 48 h	AINS, ECBU	Jusqu'à résolution	Externe	Suspension, diminution de dose et antibioprophylaxie
	> 7 jours	Corticothérapie IV, antibiothérapie par FQ ou bi-thérapie antituberculeuse (isoniazide, rifampicine)	Jusqu'à résolution	Hospitalisation	Arrêt définitif
Hématurie	Transitoire Persistante	Boissons Cystoscopie à la recherche d'une récidive	Jusqu'à résolution	Externe	Suspension Suspension
Prostatite granulomateuse		Corticothérapie et bithérapie antituberculeuse (isoniazide, rifampicine)	3 mois	Externe	Arrêt définitif
Orchi-épididymite	< 48 h suivant l'instillation	Antibiothérapie par FQ	21 jours	Externe	Suspension
	> 48 h suivant l'instillation	Ajout d'une corticothérapie	15 jours	Externe	Arrêt définitif
Réaction systémique ou fièvre > 48 h		Corticothérapie IV, trithérapie antituberculeuse (isoniazide, rifampicine et éthambutol)	6 mois	Hospitalisation	Arrêt définitif
Arthrite ou rash cutané	Première intention Persistante	AINS Corticothérapie et bithérapie antituberculeuse (isoniazide et rifampicine)	Jusqu'à résolution 15 jours	Externe Externe	Suspension Arrêt définitif

Par **Pierre Francès[1], Ana Lorenzo[2], Catherine Ah-Tec[3], Arthur Regnault[4]**

Que de sang !

Martine, 48 ans, de retour d'Afrique, s'est réveillée à plusieurs reprises avec du sang dans la bouche. Depuis près de 6 ans, elle a des épistaxis importantes ; certaines ayant nécessité une transfusion.

Son père est mort à 30 ans (hémorragie interne), et sa grand-mère paternelle suite à un AVC massif survenu à l'âge de 50 ans. Un de ses fils âgé de 17 ans a depuis 6 mois des épistaxis fréquentes et spontanées.

À l'examen : rares télangiectasies sur la lèvre inférieure, plus importantes sous la langue (figure).



MALADIE DE RENDU-OSLER

Dénommée aussi télangiectasie hémorragique héréditaire, c'est une maladie vasculaire génétique de transmission autosomique dominante qui induit des angiodysplasies.[1, 2] Son incidence est de 1/6 000, avec des différences géographiques (elle est plus élevée dans les départements de l'Ain, du Jura et des Deux-Sèvres).
Le diagnostic est clinique, basé sur les critères de Curaçao : 3 sont nécessaires (encadré).
Les épistaxis (près de 95 % des patients) débutent entre l'âge de 10 et 20 ans. Elles sont secondaires à des télangiectasies localisées de la muqueuse nasale. Spontanées et parfois cataclysmiques, elles génèrent une anémie ferriprive.
Les télangiectasies, plus tardives (après 30 ans), macules tortueuses de quelques millimètres, siègent au niveau de la lèvre inférieure, la bouche, les extrémités des doigts, le visage, les mains, et la langue (le plus souvent la pointe).
Les malformations artérioveineuses (MAV) hépatiques (30 % des cas) sont dépistées à l'échographie-doppler ou à l'angioscanner abdominal.
Au niveau pulmonaire (25 % des atteintes), les lobes inférieurs sont le plus souvent touchés, avec un shunt droite-gauche responsable d'hypoxémie, voire d'hémoptysies massives. On note aussi parfois des embolies paradoxales cruoriques, gazeuses ou septiques. Près de 25 % des patients ayant une atteinte pulmonaire font un AVC ischémique.
Les télangiectasies digestives (près d'un tiers des patients) au niveau de l'estomac, du duodénum ou du jéjunum peuvent induire une anémie ferriprive chronique, à explorer par endoscopie (gastrique et colique), voire par vidéocapsule.

Les lésions vasculaires cérébrales (23 % des cas) sont des télangiectasies, des MAV, des fistules durales, des anévrismes ou des angiomes caverneux, à dépister par angio-IRM.
Le suivi comprend une prise en charge de l'anémie qui requiert un traitement martial de fond (fer par voie orale ou générale).
La gestion des épistaxis (très angoissantes) est importante, notamment par une bonne hygiène et humidification des fosses nasales pour éviter la survenue de caillots et de croûtes. L'ORL peut faire des scléroses, recourir au laser. Le méchage intempestif majore le risque infectieux. Les cas graves peuvent être traités par ligature chirurgicale des vaisseaux ou embolisation sélective. Les cautérisations électriques ou chimiques sont à proscrire car favorisent à long terme la perforation de la cloison nasale. Les télangiectasies buccales (comme chez cette patiente) relèvent parfois de la ligature chirurgicale, souvent délicate.
Le dépistage des fistules artérioveineuses est une priorité (surtout au niveau pulmonaire et hépatique). Souvent elles sont traitées de manière peu invasive (radiologie interventionnelle). Prévention antibactérienne en cas de shunt pulmonaire et de geste infectiogène.
L'enquête familiale est impérative. ●

RÉFÉRENCES

1. Plauchu H, Dupuis-Girod S. Maladie de Rendu-Osler. Rev Prat 2009; 59:899-903.
2. Kaminsky P, Pruna L. Maladie de Rendu-Osler. http://pierre.kaminsky.pagesperso-orange.fr/TOPO/Maladie_Rendu_Osler.pdf.

POUR EN SAVOIR PLUS

– Centre de référence : www.rendu-osler.fr
– Associations : Amro France-HHT – http://www.amrofrance-hht.org et Amgoro – http://amgoro.free.fr

Critères de Curaçao

– Épistaxis spontanées, récidivantes, irrégulières, donnant des anémies ferriprives.
– Télangiectasies au niveau des lèvres, de la langue, de la pulpe ou des extrémités des doigts, ou du visage.
– Atteinte familiale au 1er degré du fait du caractère autosomique dominant.
– Manifestations viscérales associées (fistule artérioveineuse pulmonaire, atteinte hépatique ou neurologique).

1. Médecin généraliste, 66650 Banyuls-sur-Mer.
frances.pierre@wanadoo.fr
2. Interne en médecine générale, programme Hippokrates, Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne.
3. Interne en médecine générale, 34000 Montpellier.
4. Externe, 30900 Nîmes.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Par George Emile, Jérôme Alexandre*

Hormonothérapie du cancer du sein : quoi de neuf ?

Anastrozole en prévention

L'essai IBIS-II a comparé, chez 3 864 femmes ménopausées avec un risque accru de cancer du sein, l'anastrozole (1 920 patientes), inhibiteur de l'aromatase, au placebo (1 944) pendant 5 ans. Seules 40 femmes ont eu un cancer du sein avec le premier versus 85 dans le groupe contrôle ($p < 0{,}0001$). La tolérance était globalement bonne. Une majoration des événements musculo-squelettiques a été observée sous hormonothérapie ($p = 0{,}0001$) ; les arthralgies (modérées) étaient plus fréquentes ($p = 0{,}01$).[1]

En France, aucune hormonothérapie n'a d'AMM en prévention.

Tamoxifène en adjuvant

Cet anti-estrogène de référence est actuellement administré, avant la ménopause, en situation adjuvante (post-opératoire, tumeur localisée hormono-dépendante) durant 5 ans. Cependant, des rechutes tardives peuvent survenir après son arrêt. Deux essais récents ont évalué l'intérêt de le prolonger jusqu'à 10 ans.

Dans ATLAS, 12 894 femmes ayant un cancer du sein précoce traité pendant 5 ans par tamoxifène ont été randomisées en 2 groupes : arrêt ou extension. Chez celles atteintes d'une tumeur hormonosensible, le tamoxifène au long cours réduisait les récidives (617 sur 3 428 femmes dans le bras 10 ans *vs* 711/3 418 dans le groupe 5 ans ; $p = 0{,}002$). La mortalité par cancer du sein était également diminuée, avec respectivement 331 décès versus 397 ($p = 0{,}01$). Les effets secondaires étaient ceux attendus, avec notamment une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (risque relatif de 1,74 ; $p = 0{,}0002$).[2]

Les résultats de aTTom (6 953 patientes, cancer du sein hormonosensible ou statut hormonal inconnu) sont superposables : réduction du risque de récidive (respectivement 580/3 468 et 672/3 485, $p = 0{,}003$), qui devenait significative dès la 7e année. Le traitement long réduisait la mortalité par cancer du sein mais la différence n'était significative qu'au-delà de 9 ans. Mais on notait 102 cancers de l'endomètre contre 45 (RR = 2,20 ; $p < 0{,}0001$).[3]

Ainsi, 10 ans de tamoxifène est désormais un standard chez la femme non ménopausée. Cela impose une vigilance accrue vis-à-vis du risque de cancer de l'utérus.

En phase métastatique

Toutes les tumeurs avancées traitées par hormonothérapie (anti-estrogène ou anti-aromatase) deviennent résistantes.

L'évérolimus (Afinitor) est un inhibiteur d'une voie de signalisation impliquée dans la prolifération et l'invasion cellulaire. BOLERO-2, a comparé l'association de cette molécule à l'exémestane (anti-aromatase) versus exémestane + placebo, chez 724 patientes atteintes de cancer avancé avec récepteurs hormonaux positifs, après échec d'une première anti-aromatase. Médiane de survie sans progression : 10,6 et 4,1 mois respectivement (hazard ratio : 0,36 ; $p < 0{,}001$). Les événements indésirables de grade 3-4 les plus courants étaient : mucite (8 % avec l'association contre 1 % sous exémestane), dyspnée (4 % *vs* 1%), hyperglycémie (4 % *vs* < 1%), fatigue (4 % *vs* 1 %), pneumopathie interstitielle (3 % *vs* 0 %).[4]

Cette étude lui a valu une AMM « en association avec l'exémestane, dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, dès récidive ou progression, sans atteinte viscérale symptomatique et précédemment traité par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase ».

L'entinostat, inhibiteur sélectif d'histone déacétylase a été évalué (ENCORE 301) avec ou sans exémestane dans des cancers métastatiques évoluant après échec d'un inhibiteur de l'aromatase. La survie sans progression était de 4,3 mois pour l'association versus 2,3 mois pour l'hormonothérapie seule (hazard ratio 0,73 ; $p = 0{,}055$). Principaux effets indésirables graves : fatigue et neutropénie.[4, 5]

L'essentiel

Chez les femmes à haut risque, l'hormonothérapie préventive est validée mais n'a pas d'AMM en France.

En phase adjuvante, 10 ans de tamoxifène diminuent le risque de rechute.

L'adjonction de l'évérolimus permet de contrecarrer la résistance à l'hormonothérapie.

L'entinostat est une molécule très prometteuse dans les cancers hormonorésistants.

RÉFÉRENCES

1. Cuzick J, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:1041-8.
2. Davies C, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-16.
3. Gray RG et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 2013;31(suppl); abstract 5.
4. Baselga J, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-9.
5. Yardley DA, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. J Clin Oncol 2013;31:2128-35.

* Service de cancérologie médicale, hôpitaux universitaires Paris-Centre, site de Port-Royal, 75014 Paris.
george.emile@cch.aphp.fr

G. Emile déclare n'avoir aucun lien d'intérêts. J. Alexandre n'a pas transmis de déclaration de lien d'intérêts.

Par Éric Renard*

Pancréas artificiel ou bio-artificiel ?

Deux approches innovantes pour traiter le diabète de type 1.

Le diabète de type 1 résulte d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques. Son traitement repose sur l'administration d'insuline en injections sous-cutanées multiquotidiennes, ou par une pompe portable. Ces 15 dernières années ont été marquées par le développement de moyens visant à faciliter le contrôle glycémique, soit technologiques (dispositifs miniaturisés de perfusion d'insuline et de mesure continue du glucose), soit biologiques : thérapie cellulaire (greffes de pancréas ou d'îlots de Langerhans).

Pompes à insuline

Elles perfusent l'insuline *via* une canule sous-cutanée, de façon continue, programmable et ajustable sous le contrôle d'un patient « éduqué ». Elles ont la taille d'un téléphone portable. Le débit d'administration pulsatile des analogues d'action rapide placés dans un réservoir, changé tous les 2 à 4 jours, est programmé selon les besoins de base pour assurer le maintien de la glycémie en dehors des repas, et ajusté ponctuellement selon les prises alimentaires et les données glycémiques.

Il existe des systèmes plus discrets fixés sur la peau et connectés à la canule de perfusion, évitant ainsi les contraintes liées au cathéter. La finesse d'ajustement des doses perfusées jusqu'à 0,025 unité/heure, l'intégration d'un calculateur qui aide à estimer la quantité à administrer (en fonction de la glycémie avant chaque prise alimentaire, du contenu en glucides des aliments consommés et de l'insuline de base en cours) permettent d'adapter le traitement aux besoins individuels.

L'évolution la plus innovante est leur couplage à un capteur de glucose sous-cutané capable de mesurer en continu (toutes les 5 min) le glucose du liquide interstitiel, et de transmettre l'estimation faite de la glycémie par un émetteur sans fil, soit directement à la pompe (dont l'écran affiche la valeur), soit à un moniteur miniaturisé. Le patient peut visualiser, outre la glycémie en cours, les variations des dernières heures et disposer d'alarmes en cas de sortie de la zone-cible. Ces données complètent les mesures capillaires, en particulier durant la période nocturne.

La combinaison de ces techniques a permis de développer un pancréas artificiel expérimental, où la perfusion d'insuline est pilotée par la pompe de façon automatisée, en fonction des mesures glycémiques en continu, grâce à des algorithmes de contrôle (fig. 1), installés désormais sur des téléphones portables ou des tablettes. Sa faisabilité a été démontrée au début des années 2000 en milieu hospitalier, et depuis peu au domicile du patient.

Le contrôle glycémique est meilleur que celui obtenu par les sujets lorsqu'ils pilotent leur pompe à partir des glycémies capillaires et d'une mesure continue du glucose, en particulier la nuit, avec une réduction significative des hypoglycémies et une augmentation du temps passé dans la zone-cible de la glycémie. Le patient doit cependant informer le système (de façon manuelle) des prises alimentaires et de l'exercice physique prévu, en raison du délai d'action de l'insuline délivrée en sous-cutané.

L'éducation du malade est cruciale afin qu'il puisse intervenir en cas de déviation glycémique, due à un problème technique (occlusion du cathéter, imprécision de la mesure du glucose par le capteur, interruption de la connexion sans fil entre les éléments), ou à un dépassement des capacités de correction des algorithmes. Par analogie avec l'aéronautique, le pilotage automatique ne profite qu'à une personne certifiée pour la conduite manuelle ! Les diabétiques ayant expérimenté le pancréas artificiel décrivent un sentiment de sécurité et de réduction des contraintes. Son application clinique ne devrait pas tarder, les résultats des essais étant très convaincants, surtout en ce qui concerne le contrôle automatisé de l'insulinothérapie nocturne.

Greffes de pancréas et d'îlots

Une alternative séduisante consiste à transplanter des cellules β pour restaurer une sécrétion d'insuline proche de la physiologie.

La greffe de pancréas, capable de libérer de l'insuline en fonction de la glycémie (la sécrétion exocrine est dérivée dans le tube digestif ou les voies urinaires) permet de supprimer les apports exogènes d'insuline, mais l'intervention est lourde (difficultés de raccordement du greffon sur un terrain vasculaire souvent altéré). L'amélioration du pronostic n'a été

TABLEAU — AVANTAGES ET LIMITES DES MOYENS TECHNOLOGIQUES ET CELLULAIRES

	Pancréas artificiel	Greffes et pancréas bio-artificiel
Avantages	– Disponibilité du matériel – Absence de traitement d'accompagnement – Solution de repli existante (pompe à insuline seule)	– Contrôle glycémique normalisé/insulino-indépendance – Moindre contrainte éducative du patient
Limites	– Éducation du patient nécessaire – Contrôle glycémique non normalisé/insulino-dépendance – Défaillances techniques et de communication	– Disponibilité limitée des implants – Nécessité d'immunosuppression/protection – Durabilité limitée de l'efficacité, sans solution de repli satisfaisante

* Département d'endocrinologie, diabète, nutrition, CHU-hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5.
e-renard@chu-montpellier.fr

L'ESSENTIEL

➜ **Les pompes à insuline** et les dispositifs de mesure du glucose en continu ont rendu possible le développement d'un pancréas artificiel, où la perfusion est automatisée.

➜ **Ce système encore expérimental améliore la stabilité glycémique,** surtout pendant la nuit, mais impose l'éducation du patient.

➜ **La greffe de pancréas ou d'îlots** vise à un contrôle glycémique plus physiologique, sans apport d'insuline exogène, mais reste exceptionnelle (nombre limité de dons et risques liés à l'immunosuppression).

➜ **Un prototype de pancréas bio-artificiel,** avec encapsulation de cellules sécrétrices d'insuline dans un dispositif immunoprotégé, est en cours d'étude.

démontrée qu'en cas de double transplantation rein-pancréas chez des insuffisants rénaux chroniques au stade ultime. La greffe isolée est donc exceptionnelle, limitée aux cas où le défaut de contrôle du diabète expose à un risque vital à court terme. En effet, aux complications chirurgicales s'ajoutent celles liées à l'immunosuppression.

En France,70 greffes combinées rein-pancréas et 14 greffes isolées ont été réalisées en 2013. La survie des greffons pancréatiques à 5 ans est de 70 % (double greffe) versus 55 % (pancréas seul).

La transplantation allogénique d'îlots de Langerhans consiste à perfuser, lors d'un acte de radiologie interventionnelle, des îlots (isolés à partir d'organes prélevés chez des donneurs), dans le système porte hépatique, préalablement cathétérisé. Sa faisabilité repose sur de multiples facteurs : donneurs en état de mort cérébrale, isolement des îlots dans les heures qui suivent le prélèvement (procédure maîtrisée par peu de laboratoires), en quantité suffisante pour garantir une insulinosécrétion utile, acheminement rapide vers le site du receveur, immunosuppression efficace pour prévenir le rejet.

Deux ou trois procédures sont souvent nécessaires pour parvenir à l'insulino-indépendance. Le contrôle glycémique sans apports d'insuline exogène est maintenu dans environ 50 % des cas à 5 ans.

En France, 41 procédures ont été réalisées en 2013, permettant 13 greffes complètes. En raison de leur disponibilité limitée et des risques liés à l'immunosuppression (notamment infections, néoplasies à long terme), ces greffes sont réservées aux sujets préalablement transplantés d'un rein ou ayant des hypoglycémies sévères récurrentes menaçant le pronostic vital à court terme.

Pour contourner ces limites, les îlots pancréatiques pourraient être encapsulés dans un dispositif immunoprotégé, générant un « pancréas bio-artificiel ». La poche, formée d'une enveloppe membranaire perméable au glucose et à l'insuline mais non aux cellules de l'immunité et à leurs sécrétions, est mise en place sous la peau et naturellement néovascularisée par la suite (fig. 2). Cette technique permettrait d'alléger l'immunosuppression, voire de s'en abstenir. La parfaite étanchéité du dispositif au long cours serait compatible avec l'utilisation de cellules sécrétrices d'insuline d'origine animale (porc par exemple) ou issues de cellules souches ou de lignées immortalisées. Le projet européen BIOSID a pour objectif la validation clinique d'un tel prototype. Premières étapes : évaluer la survie des îlots dans ces conditions d'implantation où l'oxygénation est réduite ; améliorer leur viabilité par la néovascularisation optimale de la poche, l'élaboration d'un milieu d'implantation spécifique, etc. ; étudier la perméabilité de la membrane et le maintien de son intégrité physique. Les essais chez l'animal (rongeur, puis macaque) sont en cours. ●

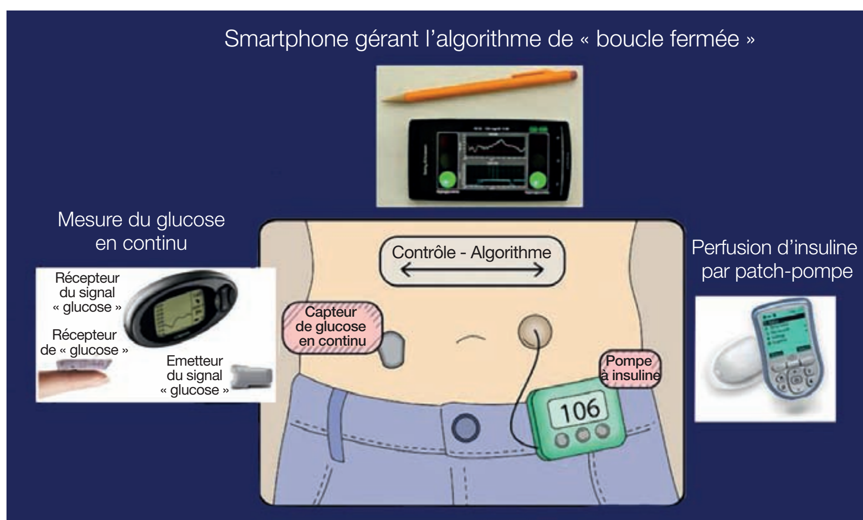


Fig. 1 – Schéma de pancréas artificiel.



Fig. 2 – Modèle de pancréas bio-artificiel (Mailan, Defymed) en regard de l'abdomen d'un patient. Disque : poche implantable où seront injectés les îlots pancréatiques ; tubulures et ports métalliques : circuits implantables connectés à la poche permettant de la remplir et de la vider.

POUR EN SAVOIR PLUS

– Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. Diabetes 2011;60: 2672-82.
– Renard E, Farret A, Place J, Wojtusciszyn A, Bringer J. Towards an artificial pancreas at home. Diabetes Metab 2011;37(Suppl 4):S94-8.
– Renard E, Cobelli C, Kovatchev BP. Closed loop developments to improve glucose control at home. Diabetes Res Clin Pract 2013;102:79-85.
– Mineo D, Pileggi A, Alejandro R, Ricordi C. Point: Steady progress and current challenges in clinical islet transplantation. Diabetes Care 2009; 32:1563-9.
– http://biosid-eu.org
– site patient : mapompeainsuline.fr

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour A. Menarini Diagnostics, Abbott, Cellnovo, Dexcom, Eli Lilly, Johnson & Johnson (Animas, LifeScan), Medtronic, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis (consultant) ; Abbott, Dexcom, Insulet (soutien pour la recherche).

Épistaxis bénigne

Par **Isabelle Fligny-Granier,** service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, hôpital de Poissy-Saint-Germain-en-Laye.
Ifligny-granier@chi-poissy-st-germain.fr

Arrêter le saignement, traiter la cause.

Que faire au cabinet ?

Interroger

Évaluer le contexte et le terrain. L'origine peut être banale : grattage, rhinite ou rhino-sinusite, traumatisme nasal (fracture, septorhinoplastie, ethmoïdectomie, intubation), exposition au soleil. Mais il peut s'agir d'un patient vasculaire : atteint de diabète, artérite, cardiopathie ou HTA. Risque de mauvaise tolérance du saignement.
Traquer la prise d'aspirine (souvent en automédication et rarement mentionnée), d'anticoagulant ou d'une chimiothérapie (thrombopéniante).
Connaître les pathologies particulières pouvant être révélées par l'hémorragie : maladie de Willebrand (anomalie de l'hémostase, sujet jeune) ou de Rendu-Osler (angiomes cutanés, *v.* page 454), cirrhose ; fibrome naso-pharyngien de l'adolescent, cancer du cavum (sujet jeune maghrébin ou asiatique avec obstruction nasale progressive), adénocarcinome de l'éthmoïde (maladie professionnelle des travailleurs du bois).

Rassurer

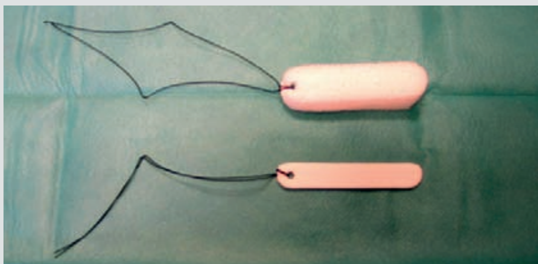
Mettre le patient (souvent très anxieux) en position demi-assise. Éviter de l'allonger complètement car risque d'écoulement dans l'arrière-gorge.

Faire moucher

Pour évacuer les caillots qui favorisent la persistance du saignement.

Comprimer la portion cartilagineuse du nez

Entre pouce et index pendant 10 minutes, tête penchée en avant. Suffit bien souvent à stopper l'épistaxis.
Prescrire des cotons hémostatiques type Coalgan à utiliser en cas de récidive avant de voir l'ORL.



Prendre le pouls et la pression artérielle

Une pression artérielle anormalement élevée après avoir respecté un temps de repos de 15 à 30 minutes peut être la cause de l'épistaxis. Dans tous les cas, c'est un facteur aggravant.

Rechercher des signes de gravité

Pâleur, sueurs, tachycardie, hypotension témoignent de l'importance de l'hémorragie.

Tamponner

Si persistance du saignement après compression bidigitale, introduire un tampon hémostatique résorbable comme Coalgan dans le vestibule nasal, ou une éponge expansive type Mérocel (figure, compression des 2 tiers antérieurs des cavités nasales) : mise en place douloureuse mais simple, ne nécessitant pas d'instrument particulier. On pousse le tampon sur plusieurs centimètres dans la fosse nasale parallèlement au palais. Puis on le fait gonfler avec du sérum physiologique. Prescrire un antibiotique type amoxicilline 3 g/j, à prendre pendant la durée du méchage (48 heures).

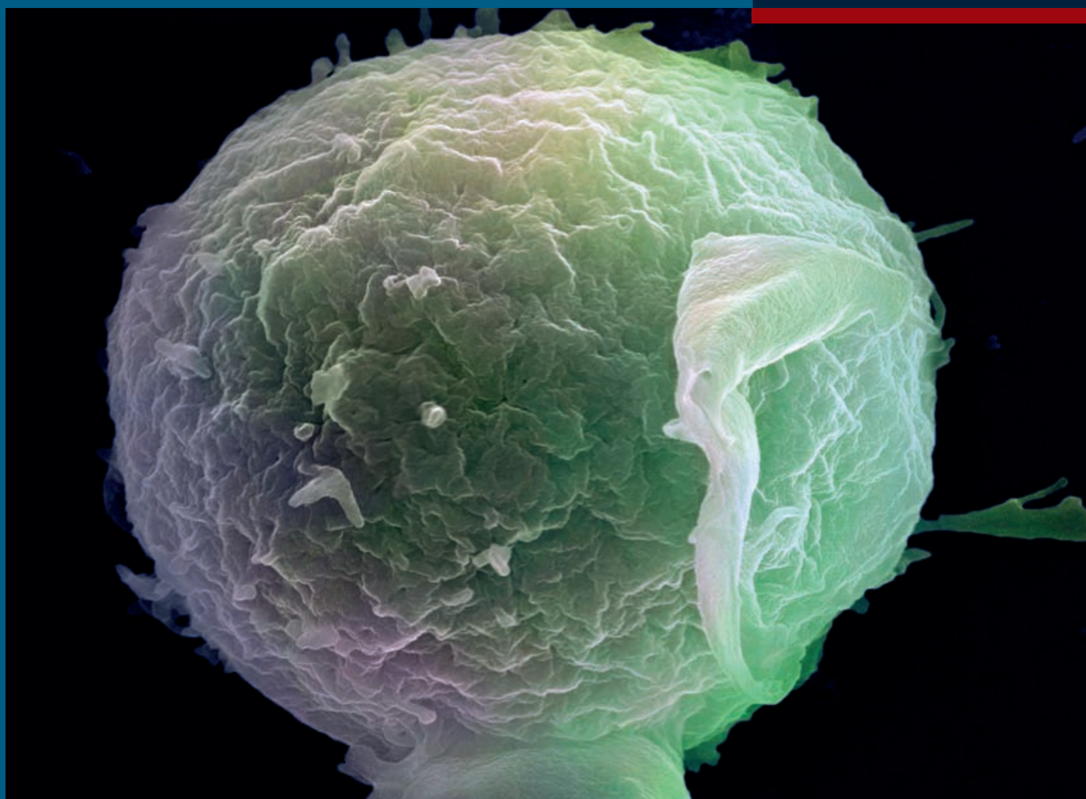
Adresser au spécialiste ?

En urgence, en cas de persistance du saignement malgré méchage antérieur ou mise en place de Coalgan, pour un éventuel méchage postérieur. Si l'ORL n'est pas équipé, ou s'il n'est pas disponible immédiatement : adresser le patient aux urgences hospitalières.
En différé, si la compression bidigitale a arrêté le saignement et en l'absence de signe de gravité. Objectif : la recherche de l'étiologie qui est le plus souvent le saignement d'un vaisseau de la tache vasculaire, située à la partie antéro-inférieure de la cloison nasale. Traitement : cautérisation à l'acide (trichloracétique ou chromique).
Dans les 48 heures après méchage antérieur efficace par Mérocel pour ablation de la mèche et recherche de la cause. ●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Gallet P, Georgel T, Jankowski R. Épistaxis. Rev Prat 2012;62:695-7.
– Leveque P, Pons Y. Épistaxis : comment mécher. Rev Prat Med Gen 2012;26:875-6.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.



SOMMAIRE

Par **Hélène Lequeu***, **Anne-Sophie Michallet****
* DES hématologie, HCL, Lyon
** CHLS, service hématologie clinique, HCL, Lyon.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Hémopathie fréquente et chronique du sujet âgé.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une hyperlymphocytose sanguine composée d'une population de lymphocytes matures monoclonaux, avec ou sans syndrome tumoral (adénopathies et/ou splénomégalie). Elle peut également revêtir une forme tumorale stricte (polyadénopathies) sans lymphocytose circulante : on parle alors de « lymphome lymphocytique ».

UNE MALADIE DU SUJET ÂGÉ

C'est l'hémopathie maligne la plus fréquente en Occident. En France, elle a une incidence de 3300 nouveaux cas par an. Elle concerne essentiellement le sujet âgé (plus de 50 % des patients ont plus de 70 ans au diagnostic), et il semble exister une discrète prédominance masculine. Dans la majorité des cas, sa progression est lente. La survie relative à 5 ans, tous stades confondus, est de 80 %.

QUAND L'ÉVOQUER ?

Le plus souvent, les patients sont asymptomatiques. La découverte est donc fortuite : mise en évidence d'une hyperlymphocytose (> 4 G/L) sur un hémogramme sanguin réalisé de façon systématique ou pour toute autre raison.

Un syndrome tumoral périphérique est parfois révélateur, notamment une ou plusieurs adénopathies retrouvées à l'examen physique ou bien par le patient lui-même. Les localisations sont les aires ganglionnaires superficielles classiques, cervicales, axillaires et inguinales.

Dans d'autres cas, un syndrome tumoral profond avec hépatomégalie et/ou splénomégalie est découvert lors d'un examen morphologique (scanner, échographie). Notons que les adénopathies de la LLC n'étant habituellement pas compressives, un syndrome cave supérieur (adénopathies médiastinales) ou inférieur (abdomino-pelviennes lombo-aortiques) est très rarement révélateur. Ces tableaux (syndromes

1. Anémie : quels mécanismes dans la LLC ?

- Anémie hémolytique auto-immune+++
- Érythroblastopénie auto-immune.
- Envahissement médullaire (stade C), éventuellement syndrome de Richter.
- Anémie par dilution : hypersplénisme (séquestration voire destruction des hématies dans les capillaires spléniques).
- Anémie postchimiothérapie.
- Anémie carentielle : surtout si infection/cancer associés.

caves, urétéro-hydronéphrose par compression extrinsèque, cholécystite ou encore angiocholite) doivent faire rechercher un cancer solide ou un lymphome agressif.

Certaines complications peuvent être inaugurales, notamment des infections ORL et pulmonaires itératives et rapprochées, ou des épisodes de zona. Elles font suspecter une hypogammaglobulinémie (associée à la LLC sans pour autant être pathognomonique). Cette dernière est mise en évidence sur une électrophorèse des protéines sériques. Une anémie clinique (avec la triade classique : asthénie, pâleur et dyspnée) et biologique est également possible. Les causes sont souvent plurifactorielles (encadré 1). Une thrombopénie biologique, avec ou sans syndrome hémorragique clinique, est parfois évocatrice. Ses étiologies sont superposables à celles de l'anémie : auto-immune, par hypersplénisme ou envahissement médullaire (cause centrale).

Plus rarement, la LLC est diagnostiquée au cours d'un bilan de lymphome : en effet, la transformation en lymphome de haut grade est possible (syndrome de Richter).

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Il repose sur l'hémogramme avec frottis et l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins. En effet, la LLC est définie par une augmentation des taux circulants (> 4 G/L) d'un clone lymphocytaire mature – habituellement de type B – aux caractéristiques phénotypiques bien définies.

L'hémogramme retrouve une hyperlymphocytose et le frottis sanguin des petits lymphocytes matures, et des noyaux nus lysés (ombres de Gumprecht, figure). Le reste de la numération peut être soit strictement normal soit montrer différentes cytopénies (*cf.* supra).

L'immunophénotypage sur sang périphérique en cytométrie de flux multiparamétrique permet de caractériser la population lymphocytaire circulante grâce au marquage des antigènes de surface et de calculer le score de Matutes (tableau). Cet examen nécessite une prise de sang standard et l'analyse en laboratoire spécialisé (souvent en milieu hospitalier). Réalisé en général devant une hyperlymphocytose, il peut être prescrit en cas de forte suspicion de LLC malgré un taux de lymphocytes normal. Un score supérieur à 4/5 avec expression des marqueurs typiques CD5 et CD23 à la surface des lymphocytes et absence du FMC7 est très en faveur du diagnostic (un score < 3 l'élimine).

En cas de lymphome lymphocytique, un prélèvement ganglionnaire s'impose, avec une cytoponction (orientant le diagnostic), suivie d'une biopsie à la recherche d'une infiltration par le clone lymphocytaire.

PRONOSTIC : PLUTÔT BON

La classification pronostique la plus utilisée est celle de Binet (encadré 2). Fondée sur l'hémogramme et la clinique, elle conditionne la stratégie thérapeutique : les stades C sont traités d'emblée, les stades A ou B sont pris en charge selon des critères bien définis.

Les taux de survie médiane selon la classification de Binet sont respectivement de 15, 5 et 2,5 ans. Au diagnostic, les patients sont le plus souvent au stade A.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

Explorations biologiques :

– recherche systématique d'auto-immunité, même en l'absence de cytopénies, et test de Coombs direct afin de mettre en évidence des anticorps anti-hématies ;

– en cas d'anémie, bilan d'hémolyse : bilirubinémie, LDH, haptoglobine ; schizocytes et test de

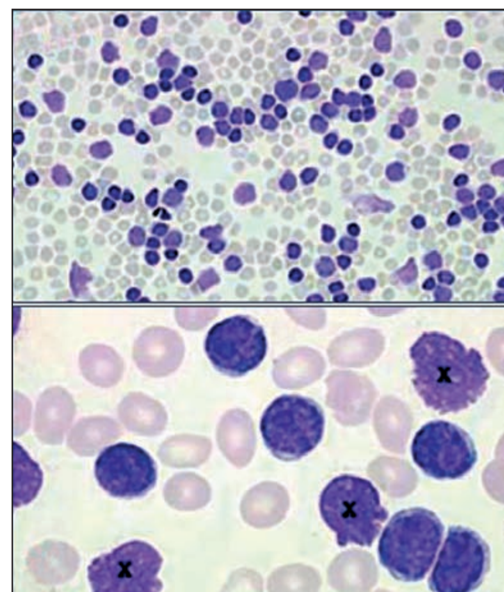


Figure – Étalement sanguin de leucémie lymphoïde chronique : nombreux petits lymphocytes arrondis. Ombres de Grumprecht (x).

Coombs direct pour différencier hémolyse mécanique et immunologique ;
- électrophorèse des protéines sériques : hypogammaglobulinémie, possible pic monoclonal ;
- dosage des lacticodéshydrogénases (LDH) : leur taux, normal dans la LLC simple, est augmenté en cas de progression cytologique ou d'une transformation en lymphome de haut grade ;
- ionogramme, fonction rénale, bilan hépatique et d'inflammation, notamment si un traitement est envisagé ;
- bilan prétransfusionnel avec groupage sanguin pour réalisation d'une carte de groupe ; RAI si transfusion envisagée dans les 72 heures.

Échographie abdomino-pelvienne, radiographie thoracique, voire scanner thoraco-abdomino-pelvien dépistent un éventuel syndrome tumoral profond.

Le myélogramme n'est pas utile au diagnostic. Il est réalisé en cas de cytopénies isolées sans progression tumorale clinique afin d'en identifier l'origine (périphérique ou centrale). Il permet de distinguer les stades C de la maladie dits « immuns » de ceux qualifiés d'« infiltratifs » (envahissement médullaire par le clone LLC), dont le pronostic est totalement différent. En effet, les premiers sont associés à une survie sans progression largement supérieure à celle des deuxièmes (beaucoup moins chimiosensibles).

La biopsie ostéomédullaire est faite en cas de myélogramme non contributif ou non réalisable ou de transformation en lymphome de haut grade, lors d'un bilan d'extension (stadification selon la classification de Ann Harbor), voire pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Un bilan préthérapeutique est préconisé, il varie selon le protocole choisi :
- contrôle des sérologies virales (VIH, VHB, VHC, CMV, EBV), en raison du risque de réactivations virales induit par les immunothérapies (anticorps anti-CD20), qui impose un traitement préemptif adapté ;
- ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique ;
- échocardiographie en cas d'indication aux anthracyclines ;
- recherche d'une délétion 17p, sur les lymphocytes sanguins, qui confère une sensibilité médiocre aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.

COMPLICATIONS

Cytopénies

L'anémie est fréquente dans la LLC. Elle peut être périphérique, macrocytaire (ou normocytaire), régénérative avec un taux de réticulocytes élevé (> 150 000/mm^3), en l'absence de carence martiale ou vitaminique sous-jacente. Si son origine est auto-immune, avec stigmates cliniques et biologiques plus ou moins prononcés d'hémolyse, elle est communément macrocytaire, régénérative, avec haptoglobine non dosable, bilirubine indirecte/libre et LDH élevées. L'anémie par hypersplénisme est souvent accompagnée d'une thrombopénie, avec splénomégalie clinique fréquente.

Parfois, le mécanisme est central.
Arégénérative, bien souvent normocytaire, avec des réticulocytes anormalement normaux, voire bas (< 100 000/mm^3), sa cause est :
- un envahissement de la moelle (stade C) : un bilan médullaire est alors souhaitable avant la mise en route du traitement ;
- une érythroblastopénie auto-immune, plus rare (retrouvée au myélogramme) ;

TABLEAU SCORE DE MATUTES

	1 point	0 point
CD5	+	–
CD 23	+	–
FMC7	–	+
CD79b	– ou faible	+
Immunoglobuline de surface : slg	– ou faible	+

4 ou 5 points : prolifération de type leucémie lymphoïde chronique.

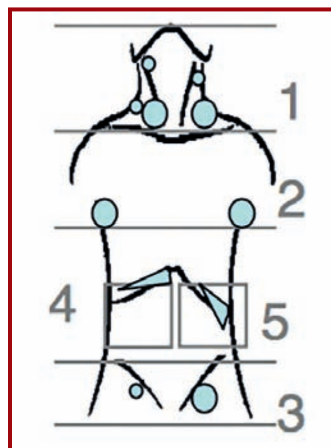
2. Classification de Binet

Stade A : moins de 3 aires ganglionnaires atteintes, pas de cytopénies

Stade B : plus de 3 aires ganglionnaires atteintes, pas de cytopénies

Stade C : cytopénies avec anémie < 10 g/dL et/ou thrombopénie < 100 000/mm^3 quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables.

Les 5 aires lymphoïdes palpables



une aire = un étage uni- ou bilatéral

– une toxicité médicamenteuse immédiate ou à plus long terme avec risque de dysmyélopoïèse, chez les patients traités, notamment après chimiothérapie prolongée.

La thrombopénie peut également être périphérique (auto-immune) ou centrale (infiltration).

Autre complication dysimmunitaire, l'hypogammaglobulinémie est responsable d'infections bactériennes à répétition, notamment ORL et pulmonaires, le plus souvent à germes encapsulés type pneumocoque ou *Hæmophilus influenzæ* mais également virales (récurrences zostériennes). La traduction clinique n'est pas toujours proportionnelle au taux de gammaglobulines, et des déficits modérés, voire minimes ont parfois un retentissement majeur. Les infections sont la cause majeure de décès.

Syndrome de Richter

C'est la transformation de la LLC en lymphome de haut grade, observée chez 3-10 % des patients. Dans 90 % des cas, il s'agit d'un lymphome B diffus à grandes cellules et plus rarement d'un lymphome hodgkinien.

Ce syndrome peut survenir durant le suivi d'une LLC, quel que soit son stade et quelle que soit l'ancienneté de la pathologie, ou bien être inaugural.

Il se manifeste par une asthénie traînante, des sueurs nocturnes, voire une fièvre, souvent vespérale, dont l'investigation microbiologique est infructueuse. Une perte de poids involontaire est classiquement décrite.

À l'examen : majoration du syndrome tumoral avec des adénopathies clairement supracentimétriques, apparition ou majoration d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie. Les ganglions peuvent comprimer les organes nobles.

Au niveau biologique, apparaissent des signes de prolifération cellulaire, avec augmentation de la LDH et de la bêta-2-microglobuline.

Un syndrome inflammatoire est fréquent (CRP et VS élevées). L'ionogramme peut révéler une hypercalcémie, spécialement en cas d'atteinte osseuse. L'hémogramme est parfois modifié, avec apparition ou aggravation des cytopénies (anémie inflammatoire et/ou par envahissement médullaire, thrombopénie par envahissement médullaire).

La suspicion clinico-biologique de syndrome de Richter impose un bilan de lymphome. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est licite mais, très récemment, le TEP-scanner (non indiqué dans la LLC simple) a montré son intérêt dans cette indication, car la transformation est caractérisée par des lésions tumorales hypermétaboliques faciles à détecter avec cet examen. Il permet alors d'orienter le diagnostic et surtout la biopsie chirurgicale.

3. Stades A : à surveiller !

- **Surveillance de l'évolution clinique**
  Signes généraux
  Examen physique
- **Survenue d'épisodes infectieux +++**
  Vaccinations
  Ig IV si hypogammaG avec infections
- **Suivi biologique ?**
  Bilan sanguin régulier (6 mois)
  Anémie : réticulocytes +++/signes hémolyse
  Thrombopénie
- **Temps de doublement des lymphocytes (< 12 mois)**
  Signe d'une maladie active (chimiothérapie discutée).

PRISE EN CHARGE

Qui et quand traiter ?

La décision n'est pas prise en fonction des résultats biologiques isolés mais sur des critères de maladie active, en se fondant sur la classification de Binet (encadré 2).

Au stade A (la majorité des patients au diagnostic), l'abstention thérapeutique est préconisée. Le malade doit bénéficier d'une surveillance clinique et biologique trimestrielle ou semestrielle avec, à chaque visite, appréciation de l'état général (apparition de signes B : fièvre vespérale, sueurs nocturnes, asthénie, anorexie, perte de poids) et du syndrome tumoral (encadré 3).

Il faut s'assurer de l'absence de cytopénie et d'infection et surveiller la lymphocytose qui peut se majorer mais dont la cinétique doit rester modérée. Ainsi, une attention particulière doit être portée au temps de doublement : s'il est inférieur à 1 an, le traitement est discuté.

Lorsque le syndrome tumoral s'aggrave ou si la cinétique d'évolution lymphocytaire est rapide, un traitement spécifique est indiqué, avec pour objectif une réduction du clone circulant et/ou tumoral. Le choix thérapeutique dépend des caractéristiques du patient et de la maladie. Une surveillance très rapprochée est préconisée lors de la mise en route du traitement (bilans sanguins hebdomadaires), afin de s'assurer de sa tolérance (apparition de toxicités hématologiques possibles). À la fin du traitement, en cas de bonne réponse, le suivi est tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois si la maladie est stable.

Indications thérapeuthiques

Aux stades B et C, la stratégie dépend de l'âge, des comorbidités du patient et d'un certain nombre de critères d'éligibilité à la chimiothérapie (non consensuels).

Les sujets jeunes et éligibles reçoivent préférentiellement une combinaison d'immunothérapie et de chimiothérapie. L'association R-FC composée

de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), de fludarabine (analogue des purines) et de cyclophosphamide (agent alkylant) est le traitement princeps à ce jour. Six cycles (1 tous les 28 jours) permettent d'obtenir une rémission complète pérenne, avec une médiane de survie sans progression de 5 ans. Toxicité liée à l'anti-CD20 : réaction immuno-allergique immédiate (nécessitant le plus souvent une prémédication) ; à moyen terme, délétion lymphocytaire B et T profonde augmentant le risque infectieux (prédisposition aux infections bactériennes, réactivation virale). L'association fludarabine et cyclophosphamide peut entraîner à court terme une toxicité hématologique (neutropénie) et, à plus long terme, des myélodysplasies.

Chez les patients âgés avec des comorbidités (non éligibles), on privilégie les combinaisons de type rituximab-bendamustine ou rituximab-chlorambucil (moins de toxicités hématologiques, notamment neutropénies, neutropénies fébriles, thrombopénies).

Devant des cytopénies (stade C) dont l'origine est auto-immune, l'association rituximab + cyclophosphamide + dexaméthasone (RCD) a fait la preuve de son efficacité en termes de contrôle de l'hémolyse d'une part mais également de la LLC. En revanche, les stades C infiltratifs doivent bénéficier d'un traitement type R-FC.

En cas de transformation (syndrome de Richter), le traitement est agressif, associant le plus souvent des sels de platine, suivi, si le patient est répondeur et peut le tolérer, d'une intensification (chimiothérapie à forte dose afin d'éradiquer le plus grand nombre de cellules tumorales) avec autogreffe.

Chez les malades ayant une délétion 17p, le traitement R-FC n'est pas indiqué. On utilise les nouvelles molécules (inhibiteurs du BTK, ou de la PI3-kinase delta).

Inhibiteurs BCR : données cliniques

Ibrutinib (Imbruvica)

Efficacité : l'étude RESONATE, de phase 3, randomisée, a comparé l'ibrutinib (420 mg/j) jusqu'à progression, à l'ofatumumab (*cross-over* autorisé). Sur 391 patients inclus, d'âge médian de 67 ans et ayant reçu 3 lignes de traitement, l'ibrutinib s'est montré supérieur à l'ofatumumab en termes de taux de réponses et de survie sans progression.

Résultats pendant son utilisation en ATU (avril 2014-novembre 2014) :

Population étudiée : 428 patients, âge médian 70 ans (35 % de plus de 75 ans), dont 97 % en situation de rechute ou réfractaire, la moitié avaient des facteurs pronostiques péjoratifs (45 % une délétion 17p) et 55 % avaient au moins une comorbidité (25 % d'affections vasculaires, 11 % de pathologies cardiaques) ; médiane des traitements antérieurs : 3 lignes (dont 64 % R-FC et 60 % R-bendamustine).

Taux de réponse globale (n = 340) : 88,5 %.

Tolérance : 73 % des patients ont eu au moins un événement indésirable dont 20 % d'infections, 10 % de troubles digestifs et 7 % de fibrillation auriculaire ; 2 % d'événements hémorragiques graves. Principales causes d'arrêts de traitements : effets secondaires (20/372) et décès (19/372).

Idélalisib (Zydelig)

Efficacité : l'étude GS-0116 a montré la supériorité de l'association R + idélalisib *vs* R + placebo chez 220 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires avec comorbidités, un *cross-over* ou une augmentation de palier de dose étant prévu.
La survie sans progression était de 19,4 mois pour le bras R-I et 7,3 mois pour le bras R-placebo, et ce quel que soit le facteur pronostique (IgVH*, mutation p53). Une amélioration significative de la survie globale a été également observée.

Tolérance : la fréquence des effets indésirable de grade > 3 augmente avec le temps (80 % à la fin de l'étude versus 64 % lors de l'analyse intermédiaire) : colites de 6 à 16 %, pneumonies de 8 à 13 %, sauf pour les neutropénies (41 %) et les cytolyses hépatiques (10 %).

Utilisation en ATU : 134 patients dont 72 LLC sur 3,5 mois, médiane d'âge de 70,5 ans et médiane de 3 lignes de traitement antérieurs ; plus de 42 % avaient au moins une comorbidité et 42 % un profil pronostique défavorable (délétion 17p ou mutation p53). L'évaluation des réponses est en cours.

* *Immunoglobulin variable heavy chain.*

Prise en charge des complications

Le traitement des infections à répétition n'est pas fonction du degré d'hypogammaglobulinémie mais de sa traduction clinique. Selon la symptomatologie, une substitution en immunoglobulines est prescrite à un rythme mensuel, et durant la période hivernale, voire tout au long de l'année. Les infections sont la cause majeure de décès.

En cas de cytopénies par progression de la maladie ou si une prise en charge spécifique de la LLC (immunochimiothérapie) n'est pas réalisable ou a échoué, un traitement par support transfusionnel peut être nécessaire.

Prophylaxie anti-infectieuse

Valaciclovir : à dose préventive contre les récurrences herpétiques et zostériennes (500 mg, 1 cp matin et soir).

Sulfaméthoxazole : en prévention de la pneumocystose lors de traitements très cytopéniants (fludarabine, bendamustine).

Ténofovir : en cas d'antécédent d'hépatite B guérie chez les patients sous rituximab, afin d'éviter les réactivations (risque d'hépatite aiguë grave).

De plus, la HAS recommande la vaccination antigrippale annuelle et celle contre le pneumocoque tous les 5 ans chez les personnes ayant des antécédents d'infection.

THÉRAPIE CIBLÉES ORALES : UNE RÉVOLUTION ?

Deux molécules dirigées contre la voie de signalisation du BCR (*B cell receptor*) sont largement étudiées : un inhibiteur de BTK (ibrutinib,

À retenir

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en France.

Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

Toute hyperlymphocytose importante, isolée, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC et nécessite un avis hématologique.

Une lymphocytose B > 4 G/L avec marqueurs de surface caractéristiques est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic.

Les indications thérapeutiques sont définies en fonction du stade à la classification de Binet (A progressif, B et C), des symptômes et de l'évolutivité de la maladie.

Imbruvica) et un inhibiteur de p110d (idélalisib, Zydelig). Elles ont obtenu une AMM en 2014 dans la LLC en rechute/réfractaire (ou en 1re ligne en cas de délétion 17p/mutation TP53), le lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire (ibrutinib) et le lymphome folliculaire réfractaire après 2 lignes de traitement (idélalisib).

Elles ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes (voie orale, en ambulatoire), notamment pour la population la plus âgée. Il faut néanmoins rester prudent dans leur utilisation, et bien connaître leurs effets secondaires, afin de les gérer de façon adéquate. ●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Hallek M, Cheson D, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report frome the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

– Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-74.

– Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2011;25:473-8.

– Michallet AS, Cazin B, Bouvet E, et al. First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. J Geriatr Oncol 2013;4:141-7.

– Ysebaert L, Michallet AS. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: lessons learned frome bench-to-bedside (first) studies. Curr Opin Oncol 2014;26:463-8.

– Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.

– Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42.

– O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol 2014;15:48-58.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

LIVRES

MÉDECIN DU TRAVAIL, MÉDECIN DU PATRON ?

Pascal Marichalar. Les Presses de Science Po, 2014, 184 pages, 15 euros.

Méprisée des autres spécialités, la médecine du travail est souvent accusée d'être inefficace, voire « à la solde des patrons ». Pour aller au-delà des stéréotypes, Pascal Marichalar a mené une enquête durant 5 ans, fondée sur une trentaine d'entretiens et la consultation des archives de différents organismes.

Pour les praticiens, la difficulté majeure réside dans la contradiction entre leur devoir de subordination à leur employeur, puisqu'ils sont salariés, et leur exigence d'indépendance, puisqu'ils sont médecins au service des employés. Elle semble résolue par un partage entre les missions médicales, qui relèvent du colloque singulier (secret médical), et les tâches administratives, dictées par l'entreprise (par exemple, nombre de consultations à effectuer, temps de visite des postes de travail). En outre, si les pressions patronales peuvent être nombreuses et fortes, celles exercées par les organisations syndicales n'en existent pas moins, mettant à mal le désir de neutralité de nombreux médecins, qui s'orientent le plus souvent vers un compromis relativement confortable pour eux-mêmes.



S. Cannasse

Or le médecin n'est qu'un élément dans le dispositif de surveillance et de prévention des pathologies professionnelles. Dès lors, celui-ci doit choisir entre les deux grandes tendances de la santé au travail : en faire un enjeu technique en ayant recours à des indicateurs et procédures définis par les ingénieurs ; ou favoriser la parole collective des salariés, les mieux à même de repérer les contradictions entre le travail qui leur est prescrit et celui qu'ils effectuent réellement. Depuis une trentaine d'années, c'est la première option qui a la faveur de l'État et du patronat, contribuant à exclure le travail du débat politique.

Les médecins qui réussissent à adopter une position conforme à leur idéal de travail sont ceux pour qui l'autonomie n'est pas opposée à la constitution de réseaux d'entraide, avec certains confrères comme avec les autres professionnels impliqués dans la prévention sanitaire. **Serge Cannasse**



Par **Gauthier Chantrel,**
Responsable partenariats de l'ISNAR-IMG
publication@isnar-img.com – www.isnar-img.com

Burn out : les médecins aussi !

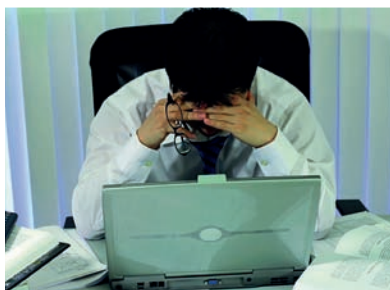
Bien souvent, les soignants ne comptent pas leurs heures. Le stress, associé à la proximité de la souffrance et de la maladie, peut parfois être délétère pour la santé. Les professionnels du soin ont tendance à le négliger et sont exposés au burn out. Pour remédier à cela, la Direction générale de l'offre des soins (DGOS) a réuni des experts dont la mission est d'élaborer des solutions pour guérir et surtout prévenir ce mal.

Qu'est-ce que le burn out ?

C'est « *une expérience psychologique négative vécue par un individu, liée au stress émotionnel chronique causé par un travail ayant pour but d'aider les gens* ».[1]
Selon C. Maslach, il est la conséquence :
– d'un épuisement émotionnel ;
– d'une surimplication envers les patients ou d'une déshumanisation, se traduisant par un cynisme envers les malades et une diminution de l'accomplissement personnel ;
– enfin, d'une perte de sens de son engagement avec sentiment de culpabilité. Il est mesuré à l'aide du MBI (*Maslach Burnout Inventory*), questionnaire explorant ces 3 dimensions.

Comment le dépister ?

S'il est difficile d'en parler quand on en souffre, cela l'est aussi quand il s'agit d'un confrère ou d'un ami, réticent à avouer ce qu'il considère comme une faiblesse. Certains signes prémonitoires doivent nous alerter.
À une phase d'enthousiasme débordant succède une sidération devant les obstacles rencontrés, puis une désillusion où le soignant doute de son travail, se sent déconsidéré. Il peut alors avoir recours à des médicaments psychotropes.
Puis vient le stade de l'apathie, de la démoralisation, où le cynisme l'emporte.



Parfois la victime peut se retourner contre elle-même, d'où l'importance du dépistage et de la prise en charge.
Certains symptômes sont évocateurs. Somatiques d'abord, tels que la fatigue, les troubles gastro-intestinaux, les céphalées, puis psychiques : stress, dépression, baisse de l'estime de soi, perturbations cognitives et troubles de l'attention, de la mémoire et de la vigilance.
On peut également retrouver des troubles comportementaux : irritabilité, hypersensibilité ; voire perte de libido professionnelle, terme qui exprime le désintérêt et la démotivation concernant son métier. L'altération de la qualité de la relation médecin-malade, du fonctionnement en équipe et la surcharge de travail pour les collègues en sont les conséquences directes.

Qui est à risque ?

Aucun corps de métier n'est épargné. Selon des données récentes, 10 à 65 % des professionnels de santé seraient concernés suivant les spécialités. La plus touchée semble être la médecine générale. L'Association d'aide professionnelle aux médecins libéraux (AAPML) met en avant des facteurs favorisants : surcharge administrative, diminution de la part accordée à la vie privée, non-reconnaissance du travail du soignant auprès de ses patients.

Quelles solutions ?

À l'étranger comme en France, des stratégies comme le *coping* sont étudiées. Ce sont des techniques d'ajustement comportemental visant à apprendre la gestion du stress. Des cours de communication sur l'annonce d'une mauvaise nouvelle sont également proposés ou des groupes Balint, réunions de réflexion autour d'un cas posant des problèmes de relation soignant-soigné.
Autres solutions : des entretiens individuels réguliers entre interne et enseignant, une formation spécifique annuelle ou des groupes de parole de jeunes médecins.
Sans oublier les mesures personnelles : trouver l'équilibre entre vie professionnelle et vie privée et garder, même en étant soignant, un suivi médical.

Que retenir ?

Lorsque l'on dédie sa vie aux autres, se préoccuper de sa propre santé peut paraître secondaire. Notre bien-être est pourtant primordial. Les erreurs résultant d'une fatigue intense ou d'un épuisement moral sont réelles. Prendre soin de soi est et doit rester une priorité.
Des plateformes d'aide psychologique réservées aux médecins sont accessibles par téléphone 24 h/24, 7 j/7 au **0 826 004 580.** ●

1. Bedard D, Duquette A. L'épuisement professionnel, un concept à préciser. L'infirmière du Québec 1998. Septembre/octobre:18-23.



Par **François Desgrandchamps***

Hypertrophie bénigne de la prostate : quoi de neuf ?

Une meilleure connaissance de la physiopathologie et de nouveaux médicaments modifient la prise en charge.

Il est bien fini le temps où trois classes thérapeutiques seulement étaient disponibles pour les hommes souffrant de troubles mictionnels liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et où les références médicales opposables statuaient (arrêté du 10 juillet 1998) : *« il n'y a pas lieu d'utiliser l'association de deux médicaments ou plus pour traiter les troubles mictionnels de l'hypertrophie prostatique bénigne. »*[1] En effet, les différentes familles ayant l'AMM peuvent être associées avec un bénéfice clinique symptomatique et un effet positif sur la réduction du risque de complications, rétention aiguë d'urine en particulier.

On sait par ailleurs que pour de nombreux patients, l'HBP fait partie d'une maladie plus générale, appelée syndrome métabolique. En outre, troubles mictionnels et dysfonction érectile (DE) sont très régulièrement associés, même indépendamment de ce syndrome. Enfin, la part de l'hyperactivité vésicale liée à l'HBP est souvent importante.

HBP et syndrome métabolique

Ce syndrome regroupe des désordres métaboliques probablement liés à l'insulinorésistance associée à la surcharge graisseuse abdominale. Principal facteur de risque : la sédentarité. Il comporte divers troubles cardiovasculaires : anomalie de la régulation de la glycémie, élévation des triglycérides, baisse du HDL-cholestérol, HTA et obésité centrale avec un périmètre ombilical supérieur à 94 cm chez l'homme. Une récente étude en médecine générale a montré, à partir des données de plus de 4 000 patients vus en consultation, que les troubles mictionnels lui étaient associés : la prévalence d'un traitement pour ces troubles était 1,5 fois plus élevée en présence de 2 composantes du syndrome, et 3 fois plus lorsque les 5 étaient réunies.[1]

Une des hypothèses liant ces 2 affections est que l'hyperinsulinémie induite par l'insulinorésistance agirait comme un facteur de croissance de la prostate.[2]

Conséquence : une prise en charge non médicamenteuse fondée sur l'activité physique et la perte de poids peut permettre une réduction des symptômes chez un patient sur quatre.[3]

HBP et dysfonction érectile

Environ 50 % des patients suivis pour troubles mictionnels ont une DE :[4] sa recherche fait désormais partie du bilan initial d'une HBP.[5]

Au sein des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 2 (avafanil, sildénafil, vardénafil), le tadalafil 5 mg en prise quotidienne a obtenu une AMM dans l'HBP. Son mode d'action est une relaxation du muscle lisse prostatique. Ce médicament en prise quotidienne ne semble pas inférieur à un alphabloquant (tamsulosine) pour améliorer les symptômes et le débit urinaire et permet, comme ceux de sa classe, une amélioration de la fonction érectile, avec une très bonne tolérance.[6]

Il fait partie des recommandations thérapeutiques françaises et européennes pour traiter les hommes ayant des troubles mictionnels liés à une HBP avec ou sans dysfonction érectile associée.[7]

Hyperactivité vésicale liée à l'HBP

Elle se manifeste principalement par des symptômes dits de stockage, pouvant associer pollakiurie diurne et nocturne et impériosités mictionnelles. Ils sont améliorés par les médicaments classiques de l'HBP : extraits de plante (*Serenoa repens* et *Pygeum africanum*), alphabloquants (alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine et terazosine), inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (5 ARI ; dutastéride et finastéride). Les

Troubles mictionnels liés à l'HBP

- **Parmi les symptômes du bas appareil urinaire (SBAU),** on distingue ceux de la phase mictionnelle (difficulté à démarrer la miction, diminution de la force du jet, interruption, nécessité de pousser, gouttes terminales), ceux de la phase de remplissage (nycturie, pollakiurie, urgenturie, incontinence par urgenturie), et ceux survenant en post-mictionnel (gouttes retardataires, impression de vidange incomplète).
- **Par convention, les SBAU sont dits légers,** modérés ou sévères selon que le score IPSS est compris entre 0 et 7, 8 et 19, ou 20 et 35.
- **Le syndrome d'hyperactivité vésicale** est défini par des urgenturies, avec ou sans incontinence, en général associées à une pollakiurie et une nycturie.
- **L'obstruction sous-vésicale** est caractérisée en urodynamique par l'association d'une augmentation de la pression détrusorienne et d'une diminution du débit urinaire.

* Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris,
francois.desgrandchamps@sls.aphp.fr

L'ESSENTIEL

- ➜ **La compréhension de la physiopathologie des troubles mictionnels** liés à la prostate a beaucoup progressé.
- ➜ **L'HBP est associée au syndrome métabolique** et aussi à la dysfonction érectile.
- ➜ **On peut prescrire des anticholinergiques** et bientôt des sympathomimétiques.
- ➜ **Les bithérapies** devraient permettre de mieux répondre à la plainte des patients.

traitements spécifiques de l'hyperactivité vésicale, comme les anticholinergiques, sont en principe contre-indiqués.

Nouveauté dans ce domaine : en respectant des conditions de prescription, c'est-à-dire un résidu post-mictionnel inférieur à 200 mL, la prise de parasympatholytique n'augmente pas le risque de rétention urinaire. Ces molécules sont désormais recommandées en cas d'HBP avec signes d'hyperactivité vésicale, bien qu'elles n'en aient pas l'AMM.[7]

Autre innovation : les sympathomimétiques, classe thérapeutique efficace dans l'hyperactivité vésicale, représentée par le mirabégron, agoniste sélectif des récepteurs bêta-3-adrénergiques. À l'inverse des parasympatholytiques qui bloquent la contraction du détrusor, la stimulation des récepteurs bêta-3-adrénergiques provoque sa relaxation. Le mirabégron a été évalué dans l'hyperactivité vésicale et, bien qu'il n'y ait pas encore d'étude spécifique dans cette indication, il devrait bientôt être disponible en France et pourrait être utilisé pour traiter les symptômes d'hyperactivité vésicale de l'HBP. Il semble que les sympathomimétiques bêta-3 soient aussi efficaces que les parasympatholytiques et mieux tolérés (moins de bouche sèche et de constipation). Ils exposent à un risque modéré d'hypertension artérielle et de nasopharyngite.[8]

Associations de médicaments

Celles envisagées par les recommandations françaises et européennes sont alphabloquant + inhibiteur de la 5-alpha-réductase en cas de facteurs de risque de progression (prostate volumineuse et faible débit maximal) et alphabloquant + anticholinergique en cas de symptômes de stockage persistants et en respectant les conditions de sécurité de prescription.

L'association d'un alphabloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase peut être libre ou fixe. La seule bithérapie fixe est celle combinant tamsulosine et dutastéride. D'après la HAS, en 2011 un alphabloquant et un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ont été codélivrés chez 324 038 personnes en France, et 54 025 ont reçu dutastéride et tamsulosine.[9]

Proposée en première intention par les recommandations européennes, cette association ne vient qu'en deuxième ligne de prescription pour la Commission de la transparence, probablement en raison d'une appréciation différente de la tolérance.[10] Rappelons que les effets indésirables sexuels des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (dysfonction érectile, baisse de libido, réduction du volume de l'éjaculat) surviennent principalement la première année et concerne environ 18 % des patients. Passé ce délai, l'incidence des nouveaux cas est faible (environ 6 % par an).[11]

Par ailleurs, l'effet des 5ARI sur la survenue d'un cancer de la prostate est l'objet de discussion : il est prouvé que leur utilisation en prévention du cancer de la prostate permet une réduction du risque relatif de survenue de ce cancer de 25 %, mais dans les mêmes études de prévention, une élévation du risque de néoplasie de haut grade est apparue avec le temps : 0,5 % de cancers de score Gleason 8-10 après 3 et 4 ans de dutastéride versus moins de 0,1 % avec un placebo.[12]

L'analyse fine des cas de cancer survenus sous dutastéride dans ces études de prévention montre que dans tous les cas de cancer de haut grade le taux de PSA s'est élevé sous traitement.[13]

Bien que les essais évaluant cette molécule dans l'HBP n'aient jamais montré une élévation du risque de cancer de haut grade, il est recommandé de doser régulièrement le PSA chez les patients sous dutastéride : le taux de PSA ne doit pas s'élever, sinon il faut chercher un cancer sous-jacent. ●

RÉFÉRENCES

1. Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, et al. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. BJU Int 2014.[Epub ahead of print]

2. Cruz F, Desgrandchamps F. New concepts and pathophysiology of lower urinary tract symptoms in men. Eur Urol Suppl 2010;9:472-6.

3. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. Eur Urol 2008;53:1228-35.

4. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44:637-49.

5. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, et al.; Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'association française d'urologie. Initial assessment, follow-up and treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: guidelines of the LUTS committee of the French Urological Association. Prog Urol 2012;22:977-88.

6. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol 2012;61:917-25.

7. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013;64:118-40.

8. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. Neurourol Urodyn 2014;33:17-30.

9. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/combodart_05092012_avis_ct9291.pdf.

10. Desgrandchamp F. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase en seconde intention : un avis surprenant ! Rev Prat 2014;64(Suppl 6):S3-S6.

11. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al.; CombAT Study Group: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol 2010;57:123-31.

12. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al.; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-202.

13. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, et al.; REDUCE Study Group.The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. J Urol 2011;185:126-31.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour GSK et Lilly.

Par Natalia Piat, Marie Lescarret, Manuel Bouvard*

Bipolarité avant la puberté

L'identifier dès les premières manifestations est crucial mais complexe.

Chez l'enfant, le trouble bipolaire (TB) n'est caractérisé ni dans le DSM ni dans la CIM. Son diagnostic repose donc sur une sémiologie thymique comparable à celle décrite chez l'adulte. Le DSM-5 classe les TB en type I et type II (encadré 1) suivant la présence et/ou l'alternance d'épisodes maniaques (encadré 2), hypomaniaques et dépressifs majeurs.

Cependant, avant la puberté, les épisodes sont rarement aussi bien individualisés et la symptomatologie est moins franche et/ou moins intense. Les manifestations sont d'apparition plus progressive. Irritabilité et labilité émotionnelle sont souvent au premier plan, associées à une hyperactivité ou instabilité motrice, des comportements impulsifs, voire agressifs. On retrouve également plus d'anxiété polymorphe, de troubles du sommeil et de plaintes somatiques. Doivent être recherchées mégalomanie, désinhibition ou familiarité inappropriée, idées à connotation sexuelle.

La symptomatologie est donc très polymorphe et non spécifique, à l'origine d'une errance diagnostique. Ainsi, en dehors de rares cas typiques, sa détection reste soumise à l'évolution des symptômes dans le temps, nécessitant donc des réévaluations psychiatriques périodiques.

À l'inverse, aux États-Unis, le diagnostic de TB-NS (encadré 1) est souvent posé, contribuant à une augmentation de sa prévalence. Ces dysrégulations émotionnelles de l'enfant ne seraient pas en continuité avec un TB caractérisé à l'âge adulte, mais évolueraient plus volontiers vers un trouble dépressif.

1. Classification des TB dans le DSM-5

Trouble bipolaire de type I : survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou mixtes et d'épisodes dépressifs d'intensité variable (le diagnostic peut être posé même en l'absence de dépression).

Trouble bipolaire de type II : un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés d'au moins un épisode hypomaniaque, avec retentissement fonctionnel. Un épisode maniaque ou mixte exclut le TB de type II.

Trouble bipolaire non spécifié (NS) : alternance très rapide (2 à 3 jours) de symptômes maniaques et dépressifs, qui ne répondent pas aux critères symptomatiques ou de durée d'un épisode maniaque ou dépressif majeur.

Épidémiologie

Chez l'adolescent, la prévalence du TB serait estimée autour de 1 % (aucune donnée fiable chez l'enfant prépubère). L'étude rétrospective de référence STEP-BD chez 983 adultes bipolaires retrouve un âge de début inférieur à 13 ans dans 27,7 % des cas et inférieur à 18 ans dans 37,6 %.[1]

Une vulnérabilité biopsychologique interagirait avec des facteurs de stress environnementaux. Principal facteur de risque : des antécédents familiaux de TB. Les abus dans l'enfance, les événements de vie difficiles, les conflits familiaux, un statut socio-économique plus faible et un faible soutien de l'entourage sont potentiellement à risque.[2]

Diagnostics différentiels/ comorbides

Comorbidité psychiatrique très fréquente : le TDA/H. Chez des enfants qui en souffrent, la prévalence du TB peut atteindre 76 %. Réciproquement un TDA/H a été retrouvé chez 87 % d'enfants bipolaires. Faire le diagnostic différentiel est donc difficile. En effet, distinguer TB et TDA/H est beaucoup plus complexe avant la puberté. En cause, l'importance du recoupement symptomatique puisque l'irritabilité, la logorrhée, l'hyperactivité, l'inattention, l'impulsivité et la labilité émotionnelle peuvent témoigner de chacune des 2 pathologies.[3] En faveur du TB : l'évolution épisodique des symptômes, la possibilité d'en dater le début et les symptômes plus spécifiques (tableau). Le trouble oppositionnel avec provocation (TOP), surtout s'il est associé à un TDA/H, comporte aussi des symptômes de dysrégulation émotionnelle : irritabilité et hyperréactivité aux stimuli négatifs. Enfin, les enfants avec un TB-I ont un trouble anxieux dans 30 à 70 % des cas.[2]

Évolution et pronostic

La clinique change beaucoup avec l'âge. Si elle est plus comportementale pendant l'enfance (forme plus fréquemment mixte et à cycles rapides), les manifestations thymiques deviennent manifestes à l'adolescence, avec l'émergence d'épisodes maniaques de plusieurs jours, volontiers mixtes, et donc plus facilement repérables.

Les formes précoces ont un plus mauvais pronostic. À l'âge adulte, les patients auraient davantage de symptômes thymiques chroniques, atypiques ou avec plus de caractéristiques psychotiques et des périodes euthymiques raccourcies. Les associations comorbides (troubles anxieux et abus de substance) seraient également plus fréquentes, avec une plus grande résistance pharmacologique. Important : le risque suicidaire est accru.[2]

En faveur d'une évolution péjorative : âge de début précoce, faible niveau socio-économique, TB-NS (plutôt que I ou II), durée d'évolution plus longue, comorbidité et antécédents familiaux.

La stabilité diagnostique n'est pas la règle.

La prise en charge doit donc être souple et expectative. Peuvent orienter vers la persistance d'un TB à l'âge adulte : les antécédents familiaux de TB, des symptômes maniaques associés à des comportements agressifs, une dépression à début précoce, des caractéristiques psychotiques, des symptômes épisodiques de TDA/H, les virages de l'humeur sous antidépresseurs ou psychostimulants.

* Pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre hospitalier Charles-Perrens, 33000 Bordeaux. npiat@ch-perrens.fr

L'ESSENTIEL

- **Grande variabilité et non spécificité clinique,** diagnostic complexe.
- **Comorbidité très fréquente avec le TDA/H** et les troubles anxieux.
- **Facteur de risque principal :** antécédent familial de TB.
- **Début précoce de mauvais pronostic.**
- **Associations :** Bicycle : http://www.bicycle-asso.org/ ; Bipolaire-info : http://www.bipolaire-info.org

Traitement médicamenteux

En France, aucun médicament n'est indiqué chez l'enfant prépubère. L'aripiprazole (Abilify) a une AMM à partir de 13 ans. La rispéridone (Risperdal) est indiquée après 5 ans mais uniquement en cas d'agressivité associée à un trouble des conduites et/ou une déficience intellectuelle. Ainsi, la prescription doit être soumise à l'avis du psychiatre.

Moins étudiés que chez l'adulte, les thymorégulateurs sont néanmoins le traitement de référence. Principaux : sels de lithium, valproate (Depakote et Dépamide) ou carbamazépine (Tégrétol). Pour traiter les épisodes maniaques ou mixtes, ils ont une efficacité démontrée (et équivalente entre eux) à court et moyen terme. Mêmes effets secondaires que chez l'adulte, nécessitant une surveillance régulière des taux plasmatiques. Ils semblent moins efficaces et moins rapidement actifs que les antipsychotiques de seconde génération, en particulier la rispéridone, sur les symptômes maniaques et mixtes.[4] On débute à faible dose puis on augmente progressivement selon l'efficacité et la tolérance. Les effets secondaires notamment métaboliques (prise de poids) seraient en effet plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.[4] Durée : au moins 1 à 2 ans après résolution de la symptomatologie. L'arrêt (sur avis du psychiatre) est progressif, après une période stable, et en surveillant étroitement les différents facteurs d'instabilité, voire de rechute. Lorsque le TB est avéré, la prescription de thymorégulateurs pour prévenir le risque de rechute reste la règle.[5]

TABLEAU CARACTÉRISTIQUES DIFFÉRENTIELLES ENTRE TB ET TDA/H

	Trouble bipolaire	TDA/H
Type	Trouble de l'humeur	Trouble neuro-développemental
Âge de début	Après 8 ans	Avant 6 ans
Périodicité	Épisodique, cyclique	Continue
Symptômes les plus typiques	Idées de grandeur, exaltation de l'humeur ou humeur irritable, fuite des idées, réduction du temps de sommeil, désinhibition sexuelle, mouvements affectifs en « on-off », mal-être en situation de solitude	Hyperréactivité émotionnelle, intolérance à la frustration. Tous les symptômes du TDA/H peuvent se retrouver dans le trouble bipolaire (hyperactivité, impulsivité, déficit attentionnel)
Idée suicidaire	Parfois présente	Absente mais possible dévalorisation de soi
Symptômes psychotiques	Parfois présents	Absents

Traitements psychosociaux

La guidance parentale est très utilisée. Les thérapies individuelles cognitivo-comportementales ou basées sur les rythmes sociaux visent à réduire les expressions émotionnelles excessives ou les comportements hostiles et à favoriser la cohésion familiale et la résolution de conflits. Les thérapies familiales ont montré leur efficacité sur la baisse des symptômes thymiques, la prévention des rechutes et le fonctionnement global. La psycho-éducation doit impliquer les familles pour mieux repérer les signes de rechute et favoriser l'observance. Les approches psychodynamiques ont été encore peu évaluées. L'adaptation de la scolarité via un aménagement scolaire ou une auxiliaire de vie scolaire ou grâce aux dispositifs de type soins-études est importante. ●

2. Sémiologie de l'épisode maniaque de l'adulte d'après le DSM-5

Critère principal
Humeur élevée, expansive ou irritable, distincte de l'humeur habituelle : entraînant une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou nécessitant l'hospitalisation, ou avec des caractéristiques psychotiques.
Augmentation de l'activité ou de l'énergie.
Durée : au moins 7 jours pour l'épisode maniaque et 4 si hypomaniaque.

Critères secondaires
Augmentation de l'estime de soi et/ou idées de grandeur.
Diminution du besoin de sommeil.
Augmentation du discours. Fuite des idées. Distractibilité.
Agitation psychomotrice. Implication excessive dans des activités de plaisir ou ayant des conséquences délétères.

Un épisode maniaque se caractérise par l'association d'un critère principal et d'au moins 3 critères secondaires (4 si l'humeur est uniquement irritable).
Les symptômes ne doivent pas être dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus) ou à une affection médicale généralisée.

RÉFÉRENCES

1. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. Biol Psychiatry 2004;55:875-81.
2. Lecardeur L, Benarous X, Milhiet V, et al. Prise en charge du trouble bipolaire de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. Encéphale 2014;40:143-53.
3. Thoumy AL, Bouvard MP. Troubles bipolaires et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. In : Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M, eds. Les troubles bipolaires. Paris: Lavoisier, Médecine Sciences Publications; 2014: 619 p.
4. Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 2012;69:515-28.
5. Sachs GS. Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. Biol Psychiatry 2000;48:573-81.

N. Piat et M. Lescarret déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. M. Boucard déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Shire.

Par **Florent Masson**[1], **Marc Soule-Tholy**[2], **Benoît Chaput**[3], **Bénédicte Vinet**[2], **Pierre Leguevaque**[2], **Charlotte Vaysse**[2]
1. Médecin généraliste, Toulouse.
2. Service de chirurgie gynécologique, CHU Rangueil, Toulouse.
3. Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, CHU Rangueil, Toulouse.

Complications précoces après chirurgie du sein

Gérer les problèmes de cicatrisation, lymphocèle, lymphœdèmes…

Cicatrisation après chirurgie

Elle est normalement obtenue après 10 à 12 jours (phase primaire). Cependant, le processus dure de 12 à 18 mois ; il peut être altéré, d'où retard de cicatrisation, désunion ou, à distance, cicatrice hypertrophique ou chéloïde.

En pratique, les massages et assouplissements ne doivent débuter que lorsqu'elle est bien fermée (environ 2 à 3 semaines postopératoires).[1] Les cicatrices inflammatoires, érythémateuses, modérément algiques ou prurigineuses sont à respecter et à surveiller ou à traiter avec des topiques, corticoïdes, pansements siliconés, crèmes cicatrisantes… (fig. 1a). Des signes d'infection localisée ou systémique, érythème inflammatoire, exsudation avec écoulement suspect et mise en tension de la cicatrice ± hyperthermie font adresser au chirurgien en urgence. Toute cicatrice n'évoluant pas favorablement doit motiver rapidement une consultation en chirurgie pour reprise ou modification des soins locaux comportant mise à plat puis cicatrisation dirigée (fig. 1b).

L'exposition au soleil doit être évitée les 12 premiers mois et la natation ne peut être envisagée qu'après 1 mois en absence de trouble de la cicatrisation (tout comme les bains favorisant la macération).

Lymphocèle

Cette accumulation excessive de lymphe peut être liée soit à un décollement important (souvent dans la loge de mastectomie), soit à une section des canaux lymphatiques lors du prélèvement ganglionnaire. Ce phénomène est donc plus fréquent après curage axillaire et limité avec la procédure du ganglion sentinelle. Après ce comblement liquidien apparaît un tissu fibreux cicatriciel (zone cliniquement indurée). L'épanchement peut s'accompagner d'une réaction inflammatoire locale, qui peut simuler un abcès (élévation aspécifique de la CRP). Le diagnostic est clinique et aucun examen complémentaire n'est recommandé en 1re intention.

En l'absence de signe d'infection, on envisage une ponction évacuatrice si la lymphocèle met en tension la cicatrice risquant d'entraîner une désunion ou en cas de douleurs importantes (fig. 2).

Si lymphangite ou abcès sous-jacent : mise à plat et drainage en urgence. Des prélèvements bactériologiques sont alors systématiques pour adapter l'antibiothérapie.

La ponction peut être faite par le médecin généraliste. Après désinfection locale, on pique en regard de la zone, de façon tangentielle à la paroi (thoracique ou axillaire), souvent à distance de la cicatrice et de la veine axillaire, en douceur et jusqu'à affaissement (trocart de 18 G et seringue de 50 mL, fig. 3).

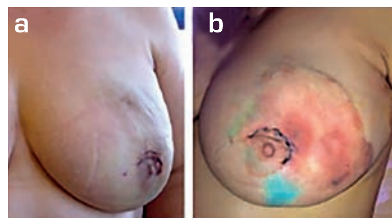


Fig. 1 – Troubles de la cicatrisation précoce au cours des 15 premiers jours après chirurgie conservatrice. **a)** ecchymose superficielle dans la loge de tumorectomie : à surveiller ; **b)** cicatrice inflammatoire avec ecchymose étendue : à surveiller et si fièvre et/ou collection, réadresser au chirurgien en urgence.

Un examen bactériologique peut être demandé en cas de liquide trouble, lymphangite importante, signe d'infection localisée et surtout avant toute prescription d'antibiotiques. L'examen cytologique n'est quant à lui pas recommandé.[2]

La ponction peut être répétée si nécessaire et le rythme est variable. Mais cela accroît le risque infectieux et de pérennisation de la lymphocèle. Ce geste est donc à limiter.

Lymphœdème

L'accumulation de fluide interstitiel riche en protéines est due à une dysfonction du drainage lymphatique. Sa prévalence est d'environ 10 à 15 % après évidement ganglionnaire complet et quasiment nulle avec la technique du ganglion sentinelle.[3]

Cliniquement : œdème nettement visible, différence de volume entre les 2 membres > de 10 % ou de 200 mL, différence de circonférence > 2 cm à 1 des 4 points de mesure préconisés (articulations métacarpo-phalangiennes, poignets, 10 cm en aval des épicondyles latéraux, 15 cm en amont)[4] ou à un niveau au moins du bras ou de l'avant-bras, ou encore différence de circonférence > 5 cm pour la somme des circonférences mesurées.

Pour les lymphœdèmes aigus et précoces : kinésithérapie de drainage

L'ESSENTIEL

- ➜ **Cicatrices inflammatoires :** surveiller ; si surinfectées ou désunies : adresser au chirurgien rapidement.
- ➜ **Lymphocèle :** drainer par ponction évacuatrice seulement si mise en tension de la cicatrice ou gêne importante.
- ➜ **Lymphœdème aigu :** traiter par des séances de kinésithérapie précoce ; chronique : adresser au médecin vasculaire.
- ➜ **Raideur d'épaule :** rééduquer précocement avec massages et mobilisation de l'articulation.

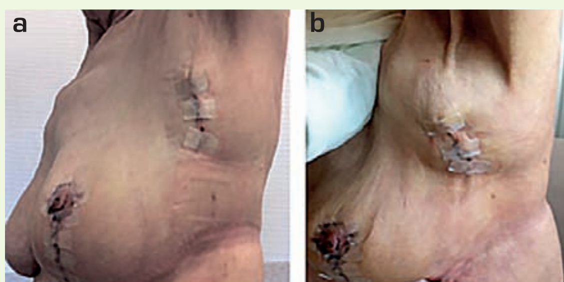


Fig. 2 – Lymphocèle axillaire précoce après chirurgie conservatrice. **a)** J3 après l'ablation du redon : à respecter ; **b)** J7 après l'ablation du redon : à ponctionner.



Fig. 3 – Lymphocèle après mastectomie gauche. **a)** orienter l'aiguille de façon tangentielle à la paroi thoracique ; **b)** affaissement de la lymphocèle.

lymphatique dès le diagnostic afin de réduire la fibrose qui risque de s'installer rapidement et de chroniciser le phénomène (si apparus brutalement : éliminer une thrombose veineuse et/ou une récidive loco-régionale).

Chroniques légers ou modérés (stade I et II de l'*International Society of Lymphology*), ils nécessitent le port de vêtements de compression ou des bandages compressifs multicouches peu élastiques associés à des soins de peau et des exercices thérapeutiques de mobilité du membre atteint.

Chroniques sévères (à partir de 20 % en excès *vs* le membre controlatéral, épaississement des tissus sous-cutanés, œdème atteignant la racine du membre, distorsion significative du membre), ils imposent une thérapie intensive : bandages compressifs multicouches peu élastiques, drainage lymphatique manuel (DLM), exercices de mobilité, soins de peau et mise en proclive du membre. La prise en charge doit être coordonnée par un médecin vasculaire. Les contre-indications absolues au DLM sont l'insuffisance cardiaque non contrôlée, la thrombose veineuse profonde aiguë, l'épisode infectieux aigu (érysipèle), l'obstruction de la veine cave supérieure et l'insuffisance rénale aiguë.

En pratique, les mesures hygiéno-diététiques et une information éclairée sont recommandées pour prévenir aggravation et infection. Épargner au membre concerné le port de charges lourdes, les travaux répétitifs prolongés, les efforts violents, les plaies (piqûres, prise de sang), la prise de pression et les conditions de forte chaleur (sauna, hammam).

Raideur de l'épaule

Une limitation de l'articulation gléno-humérale est souvent consécutive à un geste axillaire.[3]

On observe une diminution transitoire de la fonction du bras et de l'épaule dans 65 % des cas (fatigabilité à l'effort : 37 %).[3] La raideur s'installe généralement pendant les 10 premiers jours postopératoires et s'accentue après 15 jours.[5] En cause : le remplacement de la lame cellulo-adipeuse lors de l'évidement du creux axillaire par des sérosités évoluant vers des adhérences.[6] La radiothérapie accentue ce phénomène par majoration de la fibrose. Les lymphœdèmes du membre supérieur et les thromboses lymphatiques superficielles peuvent aussi enraidir l'épaule.

La rééducation doit être très précoce. Elle fait appel à des techniques de massage et de mobilisation (mouvements actifs et/ou posturaux quotidiens) pendant le premier mois post-opératoire. S'il persiste un défaut d'amplitude articulaire après ce délai, on peut alors avoir recours à des techniques manuelles (technique de gain d'amplitude) et/ou à la physiothérapie ●

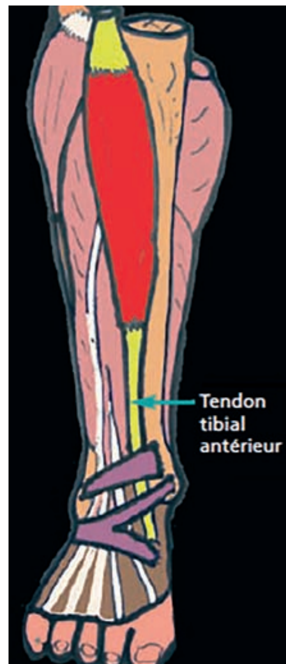
RÉFÉRENCES

1. http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/douleurs-et-traitements/kinesitherapie
2. http://formathon.fr/Formathon/100/lymphoceles-suite-a-la-chirurgie-du-cancer-du-sein
3. HAS. Prise en charge masso-kinésithérapique d'un lymphœdème et d'une raideur de l'épaule après traitement d'un cancer du sein. Décembre 2012.
4. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M; Steering Committee for Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. CMAJ 2001;164:191-9.
5. Delaney G, Stebbing J, Thompson A. Breast cancer (non metastatic). Clin Evid 2011;pii:0102.
6. Smoot B, Wampler M, Topp KS. Breast cancer treatments and complications: implications for rehabilitation. Rehabil Oncol 2009;27:16-26.
7. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques. FNCLCC ; 2001.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Cheville gonflée…





Un homme de 39 ans consulte le lendemain d'un ultra-trail (plus de 170 km dont 11 km de dénivelé positif) car, au cours des dernières heures de la compétition, il a ressenti un steppage d'installation progressive. Il se plaint d'une faiblesse des muscles releveurs des 2 pieds.
À l'examen : œdème malléolaire interne bilatéral remontant sur la face antérieure des tibias ; douleur à la palpation (avec sensation de crépitation) et à la mobilisation des chevilles (en flexion et étirement).

Diagnostic

Par **Vincent Beylot**
Antenne médicale
de Sainte-Clotilde,
CMIA de Saint-Denis,
97804 Saint-Denis Cedex.
vincentbeylot@yahoo.fr
David Gras
CMA de Cazaux, 33164 La Teste.

Tendinite du jambier antérieur

Appelée également « ultra-marathoner's ankle », cette pathologie est l'une des plus fréquentes lésions traumatologiques survenant lors d'épreuves sportives de longue durée (distance > 42 km).

Le muscle jambier antérieur est le plus puissant des fléchisseurs dorsaux, et participe également à l'adduction et l'inversion du pied. En cas d'efforts prolongés, les microtraumatismes répétés et l'hypermobilisation de la cheville peuvent léser le tendon du jambier antérieur (conflit répétitif entre ce dernier et le ligament annulaire antérieur).

Signes cliniques : douleur à l'étirement, à la palpation et à la contraction contrariée, œdème au-dessus de la cheville et le long de la jambe, faiblesse musculaire.

La pratique sur terrain dur et irrégulier et le dénivelé positif seraient des facteurs favorisants.

Diagnostics différentiels : fractures de stress tibial et syndrome des loges.

La prise en charge associe repos, kinésithérapie (drainage, massage et cryothérapie) et AINS locaux. Chez ce patient, le tableau clinique s'est largement amélioré en 48 heures, autorisant la reprise de ses activités. ●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Lopes AD, Hespanhol Júnior LC, Yeung SS, Costa LO. What are the main running-related musculoskeletal injuries? A systematic Review. Sports Med 2012;42:891-905.
– Abrassart S, Hoffmeyer P. Syndrome tibial antérieur chez l'ultra-trailer. 31e JOFDF. Mars 2011.

… ou claquée ?



Un homme de 20 ans s'est blessé à la cheville pendant un entraînement de course à pied, il y a 3 jours. Depuis, cette dernière « claque » lors de la marche. À l'examen : pas d'œdème ni de douleur à la palpation. Le test d'éversion montre une luxation du tendon du péronier latéral.

Diagnostic

Par **Clément Derkenne**
Centre médical des armées de Gap, 05014 Gap Cedex.
Mathieu Repellin
Hôpital d'instruction des armées Laveran, 13384 Marseille Cedex.

Luxation du tendon du péronier latéral

Le traumatisme de la cheville est très fréquent en médecine générale (6 000 cas par jour). Dans la majorité des cas, les lésions (ligament talo-fibulaire ou calcanéo-fibulaire) concernent le compartiment latéral.

La luxation du tendon du péronier latéral est plus rare. C'est la saillie du tendon en dehors de la gaine fibreuse qui le maintient en arrière et en dessous de la malléole latérale, en corde d'arc. À chaque passage sur le relief osseux, il se fragilise par érosion mécanique.

En général, le diagnostic d'entorse est évoqué à tort. La palpation des tendons derrière la malléole externe provoque une douleur très précise à ce niveau (dans les entorses, elle est localisée à la pointe de la malléole et sous cette dernière). Lors des mouvements d'éversion du pied contre une résistance appliquée par la main, on peut sentir les tendons se luxer sur la malléole péronière.

Une immobilisation (gouttière plâtrée postérieure) peut être proposée pendant 6 semaines, mais le traitement curatif repose sur la chirurgie (réinsertion et fixation), suivie d'une rééducation. La reprise du sport est envisageable après 3 mois. ●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Reconnaître et traiter les entorses simples de la cheville. Prescrire 2004;24:129-34.
– SFMU. Actualisation 2004 de la conférence de consensus de l'entorse de cheville au service d'urgence. Roanne: SFMU;2004.

Revue des blogs



Et pendant ce temps-là...

... une dizaine de médecins blogueurs ont placé leur production dans les interstices de celle des 3 auteurs prolifiques. Quelques-uns de ces billets témoignent de la grande variété des thèmes abordés dans le club.

Ainsi, le Dr Stéphane (blog Behind The Mask) évoque sa profession (médecin généraliste en cabinet) avec un titre qui en dit long : « Liberté ».

Le médecin de Hippocrate et Pindare sont dans un bateau... signale la marche arrière du Haut Conseil de la santé publique sur la vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus et s'interroge sur la surmortalité hivernale liée à la grippe (ou au vaccin ?).

Jean-Daniel Flaysakier annonce qu'il va être question d'immunothérapie, la nouvelle arme anticancer au congrès de l'ASCO à Chicago (29 mai-2 juin).

Alexis (blog Etudes & Biais) revient sur la publication du *BMJ* à propos de l'effet préventif des statines sur les AVC (J'adore supputer, ce sera donc un peu moins sérieux... quoi que...).

NFKB (Hic & Nunc) énumère ses envies (Vélléités bloguesques). Elles vont de son amour pour la topographie à son besoin d'écrire sur l'angle d'inclinaison des virages du vélodrome de Roubaix.

Cinq billets. Cinq thèmes. La diversité est bien au rendez-vous.

Les adresses

Behind The Mask
http://bit.ly/1G77Nnp

Hippocrate et Pindare sont dans un bateau...
http://bit.ly/1KCwSb4

docteurJD.com
http://bit.ly/1HWJ2bd

Etudes & Biais
http://bit.ly/1ACbxLg

Hic & Nunc
http://bit.ly/1FkgrcL

Journalisme et santé publique
http://jeanyvesnau.com/

Rédaction médicale et scientifique
http://www.h2mw.eu/

PerrUche en Automne
http://perruchenautomne.eu/wordpress/

Qui publie quoi ?

Au cours de la semaine du 18 au 25 mai 2015, les médecins du club ont publié 45 billets dont 36 (80 %) l'ont été par 3 blogueurs : Jean-Yves Nau, Hervé Maisonneuve et PUautomne. Chacun a ses thèmes privilégiés, ses sources et son style. Il est donc facile de les reconnaître.

Le plus productif

Jean-Yves Nau est le seul blogueur du club qui termine chacun de ses billets par une chute (toujours très érudite), suivie de la mention : à demain. Une façon de rappeler que, même s'il publie parfois plusieurs billets par jour (il en a rédigé 19 en 5 jours), il en prévoit toujours un pour le lendemain. Trois thèmes de prédilection : la santé publique (alcool et dépression ; cigarette électronique et cancer ; toxicomanie...), la politique sanitaire (3 billets sur Martin Hirsch et les remous provoqués par le temps de travail à l'AP-HP) et les affaires juridiques en rapport avec la santé (Vincent Lambert ; éthique, droit et GPA...). Ses informations proviennent essentiellement de deux types de médias. Au premier plan : la presse quotidienne nationale (*Le Monde*, *Libération*) et internationale (*El Pais*, *Frankfurter Allgemeine Zeitung*). Mais aussi la radio (BBC, RTL, Sud Radio). La patte du journaliste est évidente : billets courts, structurés et d'une lisibilité exemplaire.

Le plus pédagogue

Avec une régularité de métronome, Hervé Maisonneuve met en ligne un billet par jour. Un seul thème à son arc : l'édition médicale dans ses aspects éthiques (erreur du groupe *Nature* qui a voulu accélérer le *peer review...*), administratifs (la dictature du facteur d'impact...) et pratiques (la politique de MEDLINE...). Avec parfois une digression comme le billet sur l'article de *La Presse Médicale* détaillant les problèmes de santé de Tintin. Hervé se rappelle qu'il est formateur en rédaction médicale : ses billets sont courts et mis en ligne sur le même modèle. En n'étant pas avare de liens hypertexte, il témoigne qu'il a parfaitement su s'adapter aux exigences de la rédaction d'un billet de blog. Sur ces 2 points (clarté dans la rédaction et liens hypertexte), nombre de blogueurs peuvent en prendre de la graine.

Le plus éclectique

Dans ses billets, le professeur de néphrologie de la faculté de médecine de Marseille (PUautomne) ne parle pas que de sa spécialité. Loin de là. Qu'on en juge sur les 12 billets de la semaine du 18 au 22 mai 2015. Diversité des thèmes : on passe du *Sea art* (après le *Street art*, le *Sea art*) au *Time-Lapse* (un exemple de Big Data pour faire des *Time-Lapses*) en faisant un détour par les effets secondaires du paracétamol (perturbateur endocrinien) ou le traitement de l'obésité (si vous voulez investir, achetez des plants de *Tripterygium wilfordii*). Quant aux sources, elles ne peuvent pas être plus variées : du Webcomic (xkzd) au Streetart news en passant par Cell, Science ou la FDA. Le lien hypertexte avec la source est bien mis en évidence. C'est une bonne façon de disposer à la fois de l'original et du commentaire. ●


Sean Yoro

Philippe Eveillard